

DIE CHRONISCHE NON-MS ENCEPHALITIS UNTER
AUSSCHLUSS DEFINIERTER KRANKHEITSBILDER -
KLINIK, MORPHOLOGIE, DISKUSSION UND
DIFFERENTIALDIAGNOSE.

JÜRGEN STUMPF

~~1984~~

1985

Diss
München
1985



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554620_0020

Aus der Neurologischen Klinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr. A. Schrader

Thema:

Die chronische Non-MS Encephalitis unter Ausschluß definierter Krankheitsbilder -
Klinik, Morphologie, Diskussion und Differentialdiagnose.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jürgen Stumpf

aus

München

im Jahr 1984

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter

Prof. Dr. A. Schrader

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. März 1985

Herrn Dr. K. Einhüpl möchte ich
für die Überlassung des Themas
und seine Unterstützung bei der
Bearbeitung herzlich danken.

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 <u>EINLEITUNG</u>	3
2 <u>ZUR METHODE</u>	5
3 <u>DIE CHRONISCHE ENZEPHALITIS IM KINDESALTER</u>	7
3.1 Progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP)	8
3.2 Chronische Verlaufsformen der subacuten, sklerosierenden Panenzephalitis	14
3.3 Chronische Enzephalitis mit lokalisierter Hirnrindensymptomatik	16
3.4 Chronisch rezidivierende Enzephalomyelitis im Kindesalter	20
3.5 Chronische Enzephalitis bei Hypogammaglobulinämie	
3.5.1 Ätiologie unbekannt	24
3.5.2 ECHO-Viren	28
3.6 Grenzgebiete	33

4	<u>DIE CHRONISCHE ENZEPHALITIS IM ERWACHSENENALTER</u>	35
4.1	Chronisch progressive Verlaufsformen	36
4.1.1	Histopathologisch sichergestellte Fälle	36
4.1.2	Klinisch sichergestellte Fälle	58
4.2	Chronisch rezidivierende Formen	61
4.2.1	mit Autopsie	61
4.2.2	ohne Autopsie	66
4.2.3	Vergleich	71
4.3	Chronische reticulohistocytäre grannulomatöse Enzephalitis: herdneurologische Symptomatik	73
4.4	Chronische Encephalomyelitis bei neoplastischer Grunderkrankung	85
4.5	Grenzgebiete	91
5	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	93
6	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	94
7	<u>LEBENS LAUF</u>	113

I EINLEITUNG

Entzündliche Befunde bei chronisch psychiatrischen Erkrankungen lenken immer wieder den Verdacht auf eine organische Hirnerkrankung. Verschiedene gut definierte neurologische Krankheitsbilder von entzündlichem Charakter kommen in Frage:

Akute und subakute Enzephalitiden

Entmarkungsenzephalitiden

Syphilis nervosa, Tuberkulose, Pilze, Parasiten

Systemerkrankungen z.B. Kollagenosen

M. Behcet

M. Boeck (selten initiale Manifestation im Cerebrum)

H. Whipple

Selten werden in der Literatur chronisch entzündliche, mit diffusen und/oder herdneurologischen Störungen einhergehende Krankheitsbilder beschrieben, die sich von den oben genannten, definierten Entzündungen des Zentralen Nervensystems abgrenzen.

Hauptanliegen dieser Arbeit ist es, diese in der Literatur beschriebenen Fälle auf zuverlässige Kriterien zu untersuchen, sie nach klinischen Gesichtspunkten zu ordnen, differentialdiagnostisch zu beleuchten, damit sie für den klinischen Alltag brauchbar werden.

Um die Materialsammlung übersichtlich zu gestalten, werden nur Krankengeschichten mit mindestens 2-jährigem Verlauf berücksichtigt, pädiatrische Fälle nur summarisch abgehandelt.

2 ZUR METHODE



Es wurden chronische Entzündungen des ZNS aus Index medicus bzw. über Literaturhinweise gängiger Lehrbücher ausgesucht, wenn sie folgende Kriterien erfüllten:

Verlaufsdauer über 2 Jahre
Entzündungszeichen in Histologie,
Liquor
EEG

Hauptkriterium war histologischer, wenn möglich autoptischer Nachweis. Ebenfalls als ausreichend wurden Fälle angesehen, bei denen klinisch genügend Anhaltspunkte beschrieben wurden, die eine der schon definierten Enzephalitiden (siehe Einleitung) hinreichend ausschlossen. Diese Fälle sind jedoch eindeutig in der Minderzahl. Die Kriterien gerade bei diesen Fällen werden eigens diskutiert.

Ausgeschlossen wurden Fälle mit typischer, gut definierten Krankheitsbildern eindeutig zugeordneter Histologie, Fälle mit ausschließlich degenerativer Neuropathologie, eindeutig von Systemerkrankungen abhängige Enzephalitiden und Fälle ohne Beschreibung der klinischen Symptomatik.

Davon abweichend wurden chronische ECHO-Virus-Enzephalitiden bei Hypogammaglobulinämikern aufgenommen, da deren Manifestation außerhalb der ZNS inkonstant auftrat und oft nur geringfügig war.

In einigen Fällen von Kap. 3 schien es angebracht die Altergrenze der pädiatrischen Neurologie zu überschreiten, wenn sich diese in charakteristische Kinderheilkunde Krankheitsbilder einfügen ließen.

Arbeiten, die den genannten Kriterien nicht genügen, aber Relevanz für dieses Thema besitzen, wurden in den mit "Grenzgebieten" bezeichneten Kapiteln diskutiert bzw. unter den jeweiligen Gesichtspunkten erwähnt.

3 DIE CHRONISCHE ENZEPHALITIS
IM KINDESALTER

3.1 Progressive Rötelnpanenzephalitis (PRP)

Die PRP ist eine im Zusammenhang mit Röteln stehende, chronisch-progrediente, entzündliche ZNS-Erkrankung. Bisher wurden 6 Fälle publiziert, davon 5 mit Anzeichen kongenitaler Rötelninfektion (137), (145), (36), (156) und ein Fall mit Infektion im 7. Lebensjahr (155). Zusätzlich berichtet Wolinsky (156) von Fällen bei Sever und Huff (Bethesda), O. Abramsky (Jerusalem) und J.E. Jan (Vancouver). Ein Fall von Abe et al. (1) mit typischem Liquorsyndrom, aber etwas abweichender Symptomatik ist noch Gegenstand intensiver Forschungen (s.u.).

Die Erkrankung beginnt meist im 8. - 19. Lebensjahr bzw. im 8. - 12. Lebensjahr post infektionem und verläuft chronisch-progressiv und ohne Remissionen über 4,5 bis 12 Jahre und kommt bis jetzt nur bei Knaben vor.

Die Symptomatik besteht anfangs oft aus psychischen Auffälligkeiten, Konzentrationsschwierigkeiten, Schulversagen und intellektuellem Abbau. Häufiges Hinfallen, epileptische Anfälle und Gangstörungen sind wie bei der SSPE neurologische Frühzeichen. Mit weiterem Verlauf treten zerebelläre Störungen wie Dysdiadochokinese, Intentionstremor und Ataxie in den Vordergrund, gefolgt von Pyramidenbahnschädigung in Form von gesteigerten Sehenreflexen, Positivwerden des Babinski-Phänomens, Spastik und Parese. Jedoch bleibt die Sensibilität relativ unbeeinträchtigt. Myoklonien, choreiforme und athetoide Bewegungsabläufe zeigen eine Störung des EMPS an (145), jedoch wird nie das bei der SSPE übliche Ausmaß erreicht.

Im Serum finden sich Rötelnantikörper (HAH 1:128-8196, CF 1:128-8196). Im Liquor findet man erhöhte Röteln-Antikörper (HAH 1:16-

256, CF 1:8-256) bei ebenfalls erhöhten RNS-Antikörpern, 0-37 Zellen/mm³, 60-142 mg% Gesamteiweiß (35-52 % Gammaglobuline). Es besteht eine endogene oligoklonale IgG-Produktion (145), geschätzt nach Tourtelotte und ein erhöhtes IgM (145, 157, 123, 147).

Virusisolierung gelang mit und ohne Co-Kulturen aus trypsinisiertem Hirnbiopsiegewebe (32) und aus Lymphozyten des peripheren Blutes (157), wie auch bei kongenitalen Röteln-Syndrom (128), bzw. post-natalem (5). Die Virusisolation kann aber auch versagen, wie bei dem 22-jährigen Patienten (155).

Die Immunologie betreffend fanden sich vermehrt B-Lymphozyten, wenige oder keine O-Lymphozyten, aber normale T-Zellzahlen. Aufgrund mindestens einer Hautreaktion auf Sensibilisierung mit herkömmlichen Antigenen und normaler Lymphozytenproliferation auf verschiedene Antigene muß ein prinzipielles Funktionieren der T-Lymphozyten angenommen werden. Keiner dieser Patienten zeigte aufgrund anderer Erkrankungen denkbare Immundefektsyndrome, wie sie z.B. bei der progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie beschrieben werden (135). Die T-Zell-Funktion speziell gegen Rötelnantigen scheint sich als nicht ganz intakt zu erweisen: fehlende Stimulierbarkeit der Lymphozyten nach Kontakt mit Röteln-Antigen in einem Fall, Ausbleiben der Interferon/LMIF-Produktion in 2 Fällen (wie bei den meisten Kindern mit kongenitaler Rötelninfektion) (157). Die Zytotoxizität für virusinfizierte Zielzellen wird durch hitzeinaktivierte PRP-Sera inhibiert, nicht hingegen durch hitzeinaktivierte Rötelnhyperimmunsera (146). Dieser so vermutete Inhibitor der zellvermittelten Immunität ist noch nicht darstellbar, scheint jedoch hitzestabil und nicht dialysierbar. Wahrscheinlich ist er anderer Natur als der bei SSPE-Patienten gefundene (124). Interferon erwies sich nicht-lymphoiden Ursprungs und vor allem in späteren Krankheitsstadien erhöht (157).

Rötelnantigen ließ sich immunfluoreszenzmikroskopisch in Hirnsektionen nicht nachweisen, so daß es sich entweder um sehr geringe Viruskonzentrationen - wie übrigens ähnlich bei Rötelnembryopathie - oder um ein defektes Virus handeln kann (32).

Im EEG ist der Grundrhythmus verlangsamt, selten kommt es zu fokalen Bildern mit diffusen slow-wave oder poly-spike-wave Komplexen.

Pneumoenzephalogramm oder CAT enthüllen im weiteren Verlauf eine generalisierte Dilatation der Hirnventrikel, eine Erweiterung der Cisterna magna und die Kleinhirnrindenatrophie.

Pathologisch-anatomisch ergab sich folgendes Bild: ausgedehnte perivaskuläre lympho-plasmozytäre Infiltrate, Mikrogliaknötchen, ausgeprägte Gliose, Myelin - wie Axonverlust; in der grauen, aber noch betonter in der weißen Substanz. Nervenzellen gingen in der Großhirnrinde und mehr noch Purkinje- und Körnerzellen im Kleinhirn verloren; PAS-positiv, mukopolysaccharidpositive und eisenhaltige Ablagerungen fanden sich in den Gefäßwänden.

Tubuläre Aggregate in Endothelzellen (ITI), 200 A im Durchmesser, wurden wie auch bei kongenitalen Röteln beschrieben (140); siehe dazu auch Lyon et al. 1980.

Der Fall von Abe et al. (1), dessen Symptomatik (s.o.) - im wesentlichen von epileptischen Anfällen, Myoklonus und leichter Demenz, aber fehlender Kleinhirnsymptomatik geprägt - von dem bisher aufgezeigten Verlauf der PRP abweicht, deutet an, daß das Spektrum Röteln-assoziiert, chronischer ZNS-Affektionen noch erweiterungsfähig ist. Nach Beginn im 16. Lebensjahr konnte mit nun schon

Über 5-jähriger Verlaufsdauer sogar Rötelnvirusantigen mittels Immunfluoreszenz in Liquorzellen nachgewiesen werden, obwohl Gesamteiweiß mit 45 mg% und Liquor/Serum - Verhältnis der Röteln-Antikörper mit 1:128 deutlich geringer sind.

Als ich Ende 1983 im Haunerschen Kinderspital (München) alle, mit "Encephalitis" verschlüsselten Diagnosen auf chronische Verläufe hin absuchte, fand ich neben 3 SSPE-Fällen 3 Krankengeschichten, deren einziger ätiologischer Hinweis in "unerwartet hohen Rötelnantikörpertitern" bestand und in einem Fall ein "unidentifizierbares Virus" im Stuhl.

Diskussion:

Für die pathogenetische Relevanz sprechen folgende immunbiologische Beobachtungen: Die als harmlos geltende, meist im 5. - 7. Lebensjahr verlaufende Infektion mit Rötelnvirus (61) kann persistierendes IgM bis zu einem Jahr zeigen (6). Vorübergehende Abschwächung der Lymphozytenreaktion auf mitogene Stimuli - ein Parameter zellvermittelter Immunität - folgt Wildvirus wie Impfinfektionen bei Kindern und Erwachsenen (22). Choutet berichtet über eine Kombination Knochenmarksaplasie-Rötelninfektion (27), Rausen über Megakaryozytopenien bei kongenitalen Röteln (116). Zwar ist Reinfektion ungewöhnlich, jedoch möglich (60); auch in der Schwangerschaft wurde über sie berichtet (17). Nach kongenitaler Rötelninfektion waren die IgG-Spiegel bei erwachsenen Männern mit kongenitaler Rötelninfektion erhöht (72). Die Lymphozytentoxizität für rötelninfizierte Zielzellen kann defekt sein (46), Lymphozytenpro-

liferationsreaktionen auf Reiz mit Rötelnvirus können fehlen (22). Virusisolationen aus Rachenabstrich und Liquor sind mit einem Lebensjahr in über 4 % möglich (109), in Linsenmaterial noch im 3. Jahr nach kongenitalen Röteln gelungen (25). Röteln-Ag-Nachweis erfolgte auch in einem Fall von chronischer lymphozytärer Thyreoiditis (Zirzing et al. 1977) im 6. Lebensjahr. Forrest et al. konstatieren in 20 % aller Heranwachsender einer Gruppe mit kongenitalen Rötelninfektionen den Diabetes mellitus (44).

Mit dieser Möglichkeit jahrelanger Persistenz bzw. Latenz und progredientem Krankheitsverlauf gehört die durch das Rötelnvirus verursachte progressive Panenzephalitis zu den Slow-Virus-Erkrankungen (SVE) des Nervensystems (Ter Meulen 1980). Sie scheint vieles gemeinsam zu haben mit einer anderen SVE, der SSPE: später Beginn, jahrelange Inkubationszeit, prodromal Verhaltensstörungen und geistiger Abbau, Gangstörungen und häufiges Hinfallen, epileptische Erscheinungen und Myoklonus, Pyramidenbahnzeichen und die Liquorveränderungen. Auch gibt es ausreichend dokumentierte, chronische SSPE Verläufe (s.Kap. 3.2).

Mag auch die Betonung der Kleinhirnstörungen und die Demenz bei der PRP aufgrund der geringen Fallzahl nicht signifikant sein, so fehlen jedoch paroxysmale Komplexe im EEG und das massive Vorhandensein von Virusantigenen nebst Einschlusskörpern. Während bei der SSPE eher ein Defekt der Virusreplikation - möglicherweise in einem fehlerhaft gebildetem M-Protein - zur Akkumulation von Virusantigenen führt, so spielen bei der PRP sehr niedrige Viruskonzentrationen eine Rolle im Pathomechanismus (Ter Meulen 1980). Das SSPE-Virus ging nur in Co-Kulturen an, hingegen konnte Rötelnvirus als niedrige Antigen-Konzentration in sehr langsam wachsenden Kulturen nachgewiesen werden.

Tabelle I: Chronische Enzephalitis durch Röteln-Virus (Kap. 3.1)

Fälle:	Townsend 1	Townsend 2	Townsend 3	Weil: M.L.	Wolynsky	Dayras	Abe et al.
Beginn (L.J.)	12	8	12 1/2	8	19	8	16
Verlauf (J.)	12	4 1/2	4	4	4	10	5
Röteln	congenital	congenital	congenital	congenital	im 7. L.J.	?	?
GE	112 mg %	142 mg %	89 mg %	156 mg %	104 mg %	118 mg %	45 mg %
Liquor -Glob.	45 %	-pos. Colloid Kurve	47 %	52 %	36 %	48 %	IgG 42 mg/l
Glob.							
Röteln-Ak							
Liquor (CF)	1 : 16		1 : 256	-	1 : 36	-	1 : 1
(HI)	1 : 64-128	-	1 : 32	1 : 128-256	-	1 : 128	1 : 4
(CF)	1 : 128		1 : 8192	1 : 256		1 : 256	1 : 64
Serum (HI)	1 : 1024			1 : 8196	1 : 128	1 : 2560	1 : 2048-256
Liquor/Serum	1 : 128(HI)		1 : 32(HI)	1 : 128/256	1 : 16(HI)	1 : 20(HI)	1 : 128 (HI)
Röteln-Virus	Liquor-Kultur negativ		Kultur aus Lymphozyten	Co-Kultur aus Biopsie		Liq.-Kultur Liquorzellen negativ mit Röteln-Ag	
Histologie	Biopsie Autopsie	Autopsie	-	Biopsie	-	Biopsie	Zytologie

3.2 Chronische Verlaufsformen der subakuten, sklerosierenden Panenzephalitis (SSPE)

Die SSPE ist eine entzündliche, langsam fortschreitende Slow-Virus-Erkrankung des ZNS, die Kinder und junge Erwachsene betrifft. Sie ähnelt degenerativen Hirnerkrankungen, jedoch ist der entzündliche Charakter pathomorphologisch nachgewiesen und die virale Ätiologie bestätigt.

Fälle bei älteren Erwachsenen können als nicht gesichert gelten (161). Die übliche Form führt innerhalb von 2 Jahren ad exitum, jedoch sind in Tabelle II zahlreiche Fälle mit Verlaufsauern über 2 Jahren aufgelistet. Diese Tabelle legt keinen Wert auf Vollständigkeit, da die Erfahrung zeigt, daß es weit mehr unveröffentlichte Langzeitverläufe gibt. Nicht-letale Ausgänge sind unbekannt und Fallbeispiele, wo dies behauptet wird (Cobb and Morgan-Hughes 1968, Kurtzke 1956, Kennedy 1968) entbehren wichtige diagnostische Kriterien oder lassen eine derart abschließende Betrachtungsweise mangels kurzer Beobachtungszeit nicht zu.

In der Tabelle II zeigen 3 Fälle einen fluktuierenden Verlauf mit mehreren Schüben, gefolgt von partiellen Remissionen und Phasen der Stabilisierung. Ein Fall zeichnete sich durch ein rezidivierendes Anfallsleiden aus. In den Fällen Landau 1958 und Gutewa 1961 erfolgten insgesamt 3 Krankheitsschübe, wobei der letzte jeweils ad exitum führte. In den offenen mit "C" gekennzeichneten Ausgängen ist noch mindestens ein SSPE-Schub zu erwarten, falls der Patient an dieser Grunderkrankung verstirbt. Die Schübe an sich verlaufen wie bei den üblichen Varianten in subakutem Rahmen, jedoch verlängern hier Remissionen und Stabilitätsphasen die Ge-

Tabelle II: Chronische Verlaufsformen der SSPE (Kap. 1.2)

Autor	Sex	Beginn (Jahre)	Dauer Jahr/Mon.	Schübe	Remissions- Stabilisations- Phasen	
Malamud et al. 1950	W	10	7/0	Perioden partieller Remissionen		
Krücke 1957	M	12	7/0	rezidivierendes Anfallsleiden		
Landau, Luse 1958	M	10	8/0	3	2	2
Gutewa, Osetowska 1961	M	4	5/0	3	2	2
Krücke 1961	M	8	9/0	intermittierende "Normalität"		
Lebasclé 1961	M	7,5	≈ 9/0	1	1	1
Peters Fall 1 1961	M	14	3/0	1	-	-
" " 2 " 1961	M	6,5	3/0	1	-	-
Christenson 1961	M	14	2/0	1	-	-
Legg 1967	gute Remission mit 4 Jahren Rezidivfreiheit					
Kennedy 1968	?	11	≈ ?	1	1	1
Zeman 1968	M	9	3/0	2	1	1
Resnick et al. 1968	M	15	5/0	2	1	1
Freeman (F.L.) 1969	M	6	≈ 2/11	1	1	1
Donner Fall 1 1972	W	8,5	≈ 11/0	1	-	1
" " 2 " 1972	M	7	≈ 4/0	1	-	1
Risk, Haddad 1979	von 118 Patienten überlebten 41 ./.. 2 Jahre					
Dyken Fall 5 1982	W	11	≈ 6/2	1	-	1
" " 6 " 1982	W	7	≈ 2/10	1	1	1
" " 7 " 1982	M	8	≈ 3/8	1	1	1
" " 8 " 1982	W	12	≈ 2/6	2	1	2
" " 9 " 1982	M	14	≈ 3/7	1	1	1
" " 10 " 1982	M	4	≈ 6/1	2	2	2
" " 11 " 1982	M	13	≈ 3/7	2	2	1
" " 12 " 1982	M	15	≈ 6/4	2	2	1
" " 13 " 1982	W	17	≈ 3/8	1	1	1
" " 14 " 1982	W	13	≈ 6/1	fluktuierend - stabilisiert		
" " 15 " 1982	M	10	≈ 13/2	2	2	2

samtdauer. Im allgemeinen ist von der Schwere des ersten Schubes nicht auf die Lebenserwartung zu schließen, jedoch setzen weit fortgeschrittene Stadien mit Bettlägerigkeit und Versorgungsproblemen gewisse Grenzen.

Als günstig für die Verlaufsbeurteilung erweist sich der von Dyken et al. aufgestellte "disability index", da er auch quantitative Angaben ermöglicht. Die meisten Autoren stellten fest, daß Remissionen von weit fortgeschrittenen Stadien nur in geringem Umfang vorkommen.

Zur ausführlichen Klinik, die sich nicht wesentlich von den subakuten Verlaufsformen unterscheidet, verweise ich auf ausführliche und anerkannte Literatur im Handbook of clinical neurology (Zeman 1978).

3.3 Chronische Enzephalitis mit lokalisierter Hirn-Rindensymptomatik

Erstmals berichteten Rasmussen et al. 1958 über Hirnexzisionen wegen unilateralen Krampfanfällen mit Befunden chronisch entzündlicher, nicht-neoplastischer Histologie. Bis 1976 fanden sich 27 Fälle bei insgesamt 1.900 Operierten (Aguilar and Rasmussen 1960, Rasmussen and McCann 1968, Rasmussen 1978).

Anlaß dazu waren therapierefraktäre, primär fokale Krampfleiden, oft mit Episoden von Epilepsia partialis continua. Mentale Retardierung, spastische Hemiparesen, homonyme Hemianopsien und Dysphasien ergänzten das Krankheitsbild. Die Krampfanfälle begannen bei 15 Patienten vor dem 5. Lebensjahr, bei 7 zwischen dem 5. und 10., bei 4 zwischen dem 10. und 15., bei einem mit dem 31. Lebensjahr.

Der epileptische Verlauf: Zwei waren in einem postoperativen Beobachtungszeitraum von 8 bzw. 20 Jahren anfallsfrei. Zwei wurden nur 3 bzw. 7 Jahre anfallsfrei und zeigten dann noch vereinzelt Krampfanfälle. Bei zwölf konnten die Anfälle mäßig, bei vier nur minimal reduziert werden. Zwei verschlechterten sich progredient ad finem, einer verstarb postoperativ.

Der neurologische Verlauf: zwei wurden stabil nach initialer Hemiparesse, davon bekam einer einen Hydrozephalus. Fünfundzwanzig verschlechterten sich progredient, wobei durch die Operation neun stabilisiert werden konnten, elf erst nach Verschlechterung stabil wurden, zwei unaufhaltsam fortschritten und 4 bzw. 11 Monate später verstarben; einer verstarb unmittelbar postoperativ und zwei waren erst kürzlich operiert.

Der Verlauf dieser Enzephalitiden blieb also durch die diagnostischen und therapeutischen Hirnexzisionen scheinbar unbeeinträchtigt, Häufigkeit und Schwere der Krampfanfälle wurden jedoch reduziert. Wurde das erste postoperative Jahr überstanden, kamen keine letalen Ausgänge mehr vor.

Der Liquor zeigte eine leichte vornehmlich lymphozytäre Pleozytose (16 - 70 Zellen/mm³), grenzwertiges bis leicht erhöhtes Gesamteiweiß (50 - 98 mg%) und eine Erhöhung der ersten oder mittleren Kolloidzone, war aber in über 50 % der Untersuchungen völlig normal.

Im EEG sah man eine diffuse, bilaterale Verlangsamung des Grundrhythmus mit unilateralen Anfallsentladungen. Beim Vorkommen einer Hemiparese wurde oft an einen Hirntumor gedacht.

Das Pneumenzephalogramm ließ nur eine mäßige Atrophie und Ventriceldilatation in der betroffenen Hemisphäre erkennen. Histolo-

gisch zeigten sich perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate und Gliaknötchen, manchmal war auch die Leptomeninx infiltriert. Nach längerem Verlauf fand sich z.T. völlig zerstörtes Hirngewebe. Graue und weiße Substanz waren gleich stark betroffen, nur das Ausmaß der Veränderungen variierte von Fall zu Fall. Diese Histologie war auch in Zweit- und Drittbiopsien nach z.T. 15 Jahren unverändert.

Ein Erreger war nicht kultivierbar. Obwohl 17 von den 27 Patienten vor oder mit Beginn der epileptischen Symptomatik einen "grippalen Infekt" zeigten, waren keine signifikanten Antikörpertiter gegen Masern, Herpes simplex u.a. vorhanden. Dennoch vermutet Rasmussen (1978) aufgrund der Histologie eine virale Genese.

Kommentar:

Die Autopsie eines Falles zeigte, daß die entzündlichen Veränderungen nicht so streng auf eine Hemisphäre beschränkt waren, wie es die Operationsindikation gefordert hatte. Es ist daher durchaus denkbar, daß Epilepsien mit mehr als "begrenzter Symptomatik" entzündliche Veränderungen zugrunde liegen, besonders wenn andere neurologische Symptome hinzukommen. Verwiesen sei hier besonders an den 1970 von Forno beschriebenen Fall 2 (Fall 11 in Kap. 4.1), dessen klinische Befunde sich ebenfalls im Gegensatz zu der entzündlichen Morphe befanden.

Tabelle III: Chronische Enzephalitis mit lokalisierter Hirnrindensymptomatik (Kap. 3.3)

Präoperativer neurologischer Verlauf	Postoperativer neurologischer Verlauf
25 progressiv verschlechtert in 5 Monaten bis 15 Jahren (im Mittel 2 Jahre)	9 - keine weitere Verschlechterung, 2 - 24 Jahre (im Mittel 15 Jahre) - davon 3 Spätschäden aufgrund eines Hydrozephalus 11 - weitere Verschlechterung, 1 - 9 Jahre (im Mittel 4 Jahre) dann stabil 1 - 17 Jahre (im Mittel 9 Jahre) 2 - weitere Verschlechterung mit Tod 4 und 11 Monate Postoperativ 1 - Kleinkind, das an den Komplikationen einer Tracheotomie verstarb 2 - erst kürzlich operierte (3 bzw. 8 Monate)
2 seit initialer Hemiparese stabile Patienten (13 bzw. 15 Jahre	2 - weitere Stabilität für jeweils 20 Jahre - ein Patient benötigte im 11. Jahr einen Shunt aufgrund eines Hydrozephalus

3.4 Chronisch rezidivierende Enzephalomyelitis im Kindesalter

Bisher sind aus der Literatur 10 Fälle bekannt (siehe Tabelle IV). Krankheitsbeginn lag bei 9 Fällen im ersten Dezennium, in einem Fall, den ich aufgrund seiner Symptomatik dennoch hier einordne, erst im 17. Lebensjahr. Bis auf diesen Fall waren alle Patienten männlichen Geschlechts. In einem Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3 Jahren traten im Mittel 3 Schübe auf, in einem allerdings 16. In allen Fällen kam es zu Remissionen, wobei in der Regel nur leichte Residualzustände zu beobachten waren: leichte Intelligenzminderung (Fall 2, 8, 9, 10), beidseitige Papillenabblassung (Fall 1, 4, 5), Reflexsteigerungen (Fall 3, 5, 8) und ein athetoides Zustandsbild (Fall 2).

Die Verlaufsform ist meist von entzündlichen klinischen Parametern geprägt (7 x Fieber, 7 x Erbrechen, 5 x Nackensteife, 4 x Kopfschmerz), jedoch auch der MS nahestehende Verläufe kommen vor (Fall 1, 5, 7). Die Symptomatik von Fall 10 wurde von einer organischen Psychose bestimmt. Beziehungen zu "Infekten und anderen Sensitivierungen" sind häufig vorhanden, jedoch nicht immer offensichtlich. Nur im Fall 10 korrelierte eine immer wiederkehrende Symptomatik mit Herpes simplex labialis-Eruptionen. Ansonsten wechselten sowohl Art der "Sensibilisierung" als auch neurologische Symptomatik.

Bei unauffälligen Allgemeinbefunden war der Liquor eindeutig pathologisch nur in 3 Fällen (Fall 3, 7, 8), grenzwertig in Fall 1. Von erhöhten Gamma-Globulinen wurde nur in Fall 8 berichtet. In Fall 4, 8, 9 kam es zu Leukozytosen, in Fall 2 und 3 zu leichten BKS-Erhöhungen. Das EEG war in Fall 1 nur leicht und diffus abnor-

mal. Die Fälle 7 - 10 zeigten meist im Schub eine generalisierte Verlangsamung von bisweilen höherer Amplitude (Fall 10). Pneumenzephalographisch stand neben 2 Normalbefunden eine "schlechte Füllung des 4. Ventrikels samt Aquädukt". Im letzteren Fall erbrachte eine Craniotomie keine weitere Klärung.

Neurologischerseits standen Störungen bulbärer Lokalisierbarkeit im Vordergrund. Sie erstreckten sich von leichter Dysarthrie bis zu ausgeprägten Bulbärparalysen, verschwanden jedoch ohne Residuen. Epileptische Anfälle erschienen in den Fällen 3 und 9, bei letzterem schon zu Beginn. Extrapyrimalmotorische Syndrome wurden in Fall 2 und 9 gesehen. Pyramidenbahnsyndrome waren in über der Hälfte vorhanden, bildeten sich bis auf gewisse Reflexsteigerungen immer zurück. Sensible Störungen fanden sich im Fall 3 und 8, Reflexverminderungen in den Fällen 6, 7 und 9.

Die psycho-organische Komponente war fast bei jedem Fall erkennbar. Sie erstreckte sich von Apathie bzw. Gereiztheit bis zu komatösen Zuständen. Nur in Fall 10 beherrschte sie ausschließlich das Krankheitsgeschehen.

Zur Therapie ist anzumerken, daß die Remissionen spontan eintraten, Hormonen mit Nebennierenrinden-Wirkung in 4 Fällen eine besernde Komponente zugeschrieben wurde.

Differentialdiagnose:

Im Fall 10 kann eine Multiple Sklerose so gut wie sicher ausgeschlossen werden, da die Rezidive immer auf den "Primärherd" beschränkt bleiben. Eine chronisch-rezidivierende HSV-Enzephalitis wäre zu erwägen, obwohl bis heute eine solche noch nie histologisch nachgewiesen wurde. Die übrigen Fälle besitzen zwar viele,

eine MS eher ausschließende Merkmale, z.B. Nackensteife, Fieber, Krampfanfälle, EPMS und EEG-Veränderungen, dies könnte jedoch durchaus das Ergebnis selektiver Zusammenstellung gewisser enzephalitischer Verlaufsformen der MS sein. Das niedrige Alter ist kein stichhaltiges Kriterium, wenn man bedenkt, daß der jüngste autopsisch gesicherte MS-Fall mit 2 1/2 Jahren angegeben wird und 0,3 % unter 14 Jahren erkranken (Gall et al. 1958). Auch wird berichtet, daß bei MS die Schübe gerade im Kindesalter akuter verlaufen, bessere Remissionstendenzen zeigen und häufiger organische Psychosyndrome und EEG-Veränderungen nach sich ziehen.

In den Fällen 2 und 9 fällt es schon aufgrund des geringen Alters von 3 Jahren leicht, eine SSPE unwahrscheinlich werden zu lassen, obwohl die Symptomatik diese nahe legt. Dennoch ist in Erinnerung zu rufen, daß schubförmige SSPE-Verläufe mit partiellen Remissionen auftreten können (siehe Kap. 3.2).

Schildersche Sklerose und die Leukodystrophien schließen sich aus, da ihnen der rezidivierende Verlauf fehlt.

Ob banale Infekte, wie sie im Kindesalter sehr häufig sind, eine Rolle im Sinne einer rezidivierenden parainfektösen Enzephalitis spielen, muß im Hinblick auf die geringen, anamnestischen Angaben offen bleiben. Inwiefern Autoimmunphänomenen, wie Alcock et al. 1962 nahelegt, eine pathogenetische Bedeutung zukommt, entzieht sich des derzeitigen Wissensstandes.

Alcock (4) Fall 1 - 6 = Tabelle 1 - 6;
 Durston (40) Fall 1,2,5 = Tabelle 7 - 9;
 Shearer (125) = Fall 10

Fälle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Beginn (L.J.)	2	3	6	9	6	5,5	8	17	3	9
Beobachtungsdauer (a)	4	3	11	11	4	2	2,5	3	17	3
Zahl der Schübe	3	2	5	3	3	3	4	2	6	16
Neurologische Symptomatik:										
Bulbäre	++	+	+	+	+	+	+++	+++	-	-
psychisch	+	+	+	+	+	+	+	++	++	+++
epileptisch			+						++	+++
EPMS		++							+++	
Liquor:										
Zellen/mm ³										
Ly		n	15	n	n	n	Ly	650	n	n
GE (mg %)	55	n	55-160	n	n	n	n	400	55-160	n
Fieber	-	+	+	-	+	-	+	+	+	+
Erbrechen	-	+	-	+	+	-	+	+	+	-
Nackensteife	-	+	-	+	-	+	-	+	+	-

Legende: + = vorhanden, - = nicht vorhanden, L.J. = Lebensjahr, a = Jahre,
 n = normal, Ly = Lymphozyten, Polymo = polymorphe Leukozyten

3.5 Chronische Enzephalitis bei Hypogammaglobulinämie

3.5.1 Ätiologie unbekannt

Während bei dieser Grunderkrankung hauptsächlich pyogene Infektionen Probleme bereiten, verlaufen virale Infektionen wie Mumps, Masern, Varizellen u.a. im allgemeinen komplikationslos.

Erstmals wurde das Medical Research Council auf einer Sitzung 1969 darauf aufmerksam, daß 3 von 176 betreuten Hypogammaglobulinämikern progressive neurologische Störungen aufwiesen. Dayan stellte 1971 in neuropathologischen Untersuchungen chronische Enzephalitiden bei Kindern mit schweren Immundefekten fest; die klinischen Angaben waren jedoch für eine Auflistung in dieser Arbeit unzureichend. Seitdem sind noch 12 andere Fälle mit chronisch progressiver Enzephalitis veröffentlicht worden (s.Tab.V). Bei den Fällen 1 - 14 war Hypogammaglobulinämie vordiagnostiziert und eine Gammaglobulinsubstitution eingeleitet, nur bei Fall 15 erst 18 Monate nach Beginn der zerebralen Symptomatik.

Die Enzephalitis machte sich durch eine einschleichende, langsam progrediente, meist diffuse Störung des ZNS bemerkbar. Fieber und Kopfschmerz konnten nur in 2 Fällen auf die zerebrale Erkrankung bezogen werden. Die Symptomatik umfaßte neurologische Auffälligkeiten ebenso wie schleichende Persönlichkeitsveränderungen: Lethargie, Reizbarkeit, emotionale Labilität, Konzentrationsstörungen und geistige Retardierung. Ataxie, Dysarthrie und Funktionsstörungen des Kleinhirns waren in über der Hälfte der Fälle Erstmanifestationen. Bei langsamer Progredienz gesellten sich Pyramidenbahnsyndrome, Stuhl- und Harninkontinenz, Optikus-

atrophie (Fall 1, 3, 9, 10, 11, 14), sowie Schwerhörigkeit hinzu. Zu spastischen Paralysen kam es nach längeren Krankheitsverläufen (Fall 6, 10, 15). Sensibilitätsstörungen wurden nur in Fall 5 berichtet. Häufig traten Krampfanfälle auf: astatische, myoklonische, tonisch-klonische und Jackson-Anfälle. Extrapyramidal motorische Störungen in Form von Rigor, Tremor, Maskengesicht, athetoider oder choreiformer Bewegungen wurden beobachtet, beherrschten jedoch nicht das Krankheitsbild. In späteren Stadien war die Demenz immer stark ausgeprägt.

Der Liquor war nur in Fall 10 normal, zeigte in allen anderen Fällen lymphozytäre Pleozytosen bis 380 Zellen/mm³ und Eiweiß erhöhungen bis 240 mg%. EEG-Ableitungen bestanden aus diffus verlangsamer und anfallsartig hohen Amplituden in den Fällen 4, 5, 6 und 10. Das HLA-B7/DW2 in Fall 2 reiht sich in die Ergebnisse von drei anderen Fällen ein (Wilfert et al. 1977) und kann, wenn dies in weiteren Untersuchungen bestätigt wird, eine genetische Komponente dieser speziellen Virus-Wirt-Beziehung aufzeigen. In einem der Fälle wurde angeblich ein Adenovirus Typ 9 identifiziert (M.R.C. 1969).

Hanissian et al. (Fall 4) berichten von einer fehlenden Hautreaktion auf aktiven Masernimpfstoff, obwohl bei der Autopsie in 5 % aller Hirnzellen eine spezifische Fluoreszenz für Masern-Antigen nachweisbar war. In den anderen Fällen konnten mit den gängigen Methoden (PHA-Lymphozytenstimulation und Hautteste mit Candida-Antigen, Streptokinase - Streptodornase, DNCB) keine Störungen der zellulären Immunität nachgewiesen werden.

Histopathologisch zeigte sich eine Meningoenzephalitis mit perivaskulären Lymphozyteninfiltraten, diffuser Gliose, knötchenför-

miger Mikroglia proliferation und mäßigem Nervenzellverlust. Entmarkungen waren nur minimal vorhanden. Die graue Substanz war meist stärker entzündet, jedoch in Fall 4, 5, 15 die weiße Hirnsubstanz. Wernicke-ähnliche Läsionen fanden sich in den Corpora quadrigemina von Fall 15, intranukleäre Einschlusskörper in den Purkinje-Zellen des Kleinhirns von Fall 4. Immunfluoreszenzmikroskopisch konnte Hanissian Masern-Antigene in Fall 4 nachweisen. Elektronenmikroskopisch sah Lyon 1980 intrathekale, tubuläre Einschlüsse (Fall 9, 11, 12), deren Vorkommen bei anderen Erkrankungen wie Herpes Enzephalitis, SSPE, PRP bekannt ist.

In Anbetracht der Symptome Schwerhörigkeit und leichter Mikrozephalus (Fall 13) wäre eine mögliche Rolle des Rötelnvirus zu überprüfen, dem mit der PRP sind auch Ataxie und Demenz gemeinsam (s. Kap. 1). Zu der Isolation von Adenovirus Typ 9 waren weder Fallbeschreibung noch andere Einzelheiten erhältlich (Br. MRC 1969).

Inwiefern sich SSPE bei Hypogammaglobulinämie manifestieren kann, wird in Fall 4 angesprochen. Das fluoreszenzmikroskopisch nachgewiesene Masern-Antigen im Hirnmaterial nahm hier für SSPE ungewöhnlich niedrige Konzentrationen (Meulen 1980) an. Autoantikörper-vermittelte Vorgänge können jedoch gerade bei dieser Grunderkrankung ausgeschlossen werden.

Diese 15 Enzephalitiden bei Kindern mit humoralen Immundefekten stellen im Gegensatz zu den durch ECHO-Virus verursachten keine generalisierten Infektionen dar, sondern sind auf's ZNS beschränkt. Auffallend ist der atypische, d.h. wenig entzündlich erscheinende und langsam progrediente Verlauf. Im Vergleich mit den chronisch atypischen Enzephalitiden des Erwachsenenalters (s. Kap. 4.1) ist hier die psychische Symptomatik weniger schillernd und eher auf organische Psychosynndrome beschränkt.

Tabelle V: (für Kap. 3.5.1)

Fall-Nr.	Artikel	Geschlecht (m=männl.) (w=weibl.)	Beginn (Lebens- jahr)	Verlaufsdauer (a=Jahre, mo=Monate)
1.-3.	Medical Research Council 1969			
1.	case 119	m	3	3a
2.	case 236	m	11	?
3.	case 111	m	9	?
4.	Hanissian et al. 172	m	5 1/2	2a 5 mo
5.	White et al 1972	m	7 1/2	3a
6.-7.	Medici et al. 1978			
6.	Fall 1	m	7	11a
7.	Fall 2	m	10	3a
8.	Bolesluw et al. 1979	m	17	4a
9.-14.	Lyon et al 1980			
9.	Fall 1 (= Lyon et al 1972)	m	7	6a
10.	Fall 2	m	2	6a
11.	Fall 3	m	4	3a
12.	Fall 4	m	4	4a
13.	Fall 5	m	4	4a
14.	Fall 6	m	15	2a
15.	Grisold et al 1981	m	1 1/4	8a u. 5mo

3.5 Chron. Meningoenzephalitis bei Hypogammaglobulinämikern

3.5.2 ECHO-Virus (Sero-Typen 5, 9, 11, 19, 24, 30, 33)

Bei 12 Patienten - 11 männlichen und einer weiblichen Geschlechts - mit Gammaglobulinmangel wurde eine chron. Meningoenzephalitis nachgewiesen. Diese trat im Alter von 3 bis 32 Jahren auf, meist jedoch vor der Pubertät. Der Verlauf der hier dargestellten Fälle zog sich in sieben Fällen über mehr als 2 Jahre hin, jedoch sind aus der Literatur zahlreiche akute und subakute Verlaufsformen bekannt. Zum Zeitpunkt der Einreichung der jeweiligen Artikel (s. Tabelle) waren bereits sechs der beobachteten Enzephalitiden letal.

Folgende pathologische Allgemeinbefunde gingen manchmal den neurologischen Störungen voraus: Dermatomyositis, Iridozyklitis, fluktuierende Polyarthritits, Diarrhoe und anikterische Hepatitis; manchmal eine Lymphopenie, neben anderen entzündlichen Parametern.

Die neurologische Symptomatik begann meist mit Lethargie und Kopfschmerz, stand aber nicht immer im Vordergrund. Selten waren Fieber und Meningismus vorhanden. Es traten Paresen der Hirnnerven III - VII, Neuritis nervi optici, Verminderung des Hörvermögens, Ataxie und leichtere, andere bulbäre Symptome auf.

Definitionsgemäß fehlten die Gammaglobuline in Serum und Liquor, ein grober Defekt der zellulären Immunität wurde hämatologisch und histologisch ausgeschlossen. Da Echo-Virus-Infektionen in diesen Fällen nicht ausschließlich das ZNS betrafen, sondern auch Muskulatur, Haut, Leber und andere innere Organe, waren dementsprechende Parameter verändert.

Der Liquor zeigte Zellvermehrungen, meist zwischen 100 und 500 Zellen; jedoch niedrigere und höhere Werte kamen vor. Sie umfaßten zu über 90 % Lymphozyten, in geringerem Ausmaß auch Monozyten und Polymorphkernige, 21 bzw. 25 Erythrozyten/mm³ kamen in 2 Fällen als Ausdruck der vaskulitischen Komponente vor.

EEG-Ableitungen bestanden meist aus diffusen Verlangsamungen oder auch normalen Mustern.

Die Autopsie enthüllte perivaskuläre Rundzellinfiltrate in Haut, Muskulatur, Leber und anderen Organen. Im ZNS fanden sich perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate jeglicher Lokalisation. Die weiße Substanz war in Fall 3 besonders stark infiltriert, in Fall 9 jedoch fast unverändert. Diffuse Gliose, geringe Entmarkung und Mikrogliaknötchen waren inkonstant vorhanden. Einschußkörperchen konnten nicht eruiert werden, dafür aber Neurophagien und lipidhaltige Makrophagen.

Die Zahl der T-Lymphozyten war normal. Die Untersuchungen auf T-Zell-spezifische Funktionen fielen unterschiedlich aus. Whisnant et al. maßen bei ihrem Fall normale T-Zell-Funktionen. Ziegler (Fall 2) und Webster (Fall 9) wiesen eine verminderte Stimulation der Lymphozyten durch Phytohämagglutinin und eine Abschwächung kutaner Reaktionen vom Spättyp auf Tuberkulin, Candida albicans, Mumps und Dinitrochlorobenzen nach. Nach Beginn einer spezifischen Hyperimmuntherapie konnte Webster für den von ihm untersuchten Fall ein normales Funktionieren der zellvermittelten Immunität anhand der Inhibition von Leukozyten durch ECHO-11-Virus und der Positivierung von Hauttesten nachweisen. Wilfert et al. stellten eine spezifische Reaktion peripherer Blutlymphozyten mit Antiseren gegen Leukämie-spezifische Antigene fest.

Hyperimmuntherapien mit spezifischen Antikörpern gegen ECHO-Viren wurden in 8 Fällen durchgeführt und bis auf den schon weit fortgeschrittenen 3. Fall Remissionen erzielt. Fall 8 erlag wahrscheinlich aufgrund insuffizienter Antikörpergabe der generalisierten Infektion durch ECHO-Virus Typ 24. Fall 9 sprach nur anfangs gut auf diese Therapie an und starb an plötzlichem Versagen des Atemzentrums. Fall 10 und 11 zeigten zunächst deutliche und länger anhaltende Remissionen, verstarben schließlich doch. Als Ursache zu den, im letzteren Fall autoptisch ermittelten, intraparenchymalen Hämorrhagien werden Folgen der Antikörperverabreichung bzw. der chronischen, virusbedingten Vaskulitis diskutiert.

Normalerweise ist - wie bei den meisten Agammaglobulinämikern - keine humoral vermittelte Immunität zur Bewältigung von viralen Infekten wie Masern, Mumps, Varizellen und Vaccinia nötig. So ist auch der Verlauf vor dem Beginn der Enzephalitis typisch für einen B-Zell-Defekt (Ziegler). Die Inzidenz von Poliomyelitis z.B. wird etwa gleich hoch geschätzt. Jedoch besteht bei ihnen ein hohes Risiko an paralytischer Poliomyelitis nach aktiver Schluckimpfung zu erkranken. Einen Überblick über die Literatur, die bisher zu diesen Polio-Fällen erschienen ist, gibt Wyatt 1973. In der Regel verlaufen sie subakut mit langer Inkubationszeit (30 - 120 Tage), hoher Letalität und ohne Konvertierung des Virus zum Wildtyp. MacCullum (zit. in Wilfert) zeigte, daß die Ausscheidung attenuierter Polioviren bei einigen Agammaglobulinämikern 1 - 2 Jahre andauert.

Diskutiert wird also eine spezifische Empfindlichkeit bzw. ein sekundärer Defekt der T-Zell-Funktion, der sich infolge verlängerter Viruspersistenz im Intestinaltrakt entwickelt hat. Die

parenterale Gammaglobulingabe vermag weder ausreichend gegen den jeweils prävalenten ECHO-Virus-Serotyp noch gegen dessen intestinale Persistenz zu schützen. Was die spezifische Virus-Wirt-Situation anbelangt, so können genetische Determinanten vielleicht aufschlußreiche Daten liefern, denn die Häufigkeit einer chronischen Enzephalitis ist bei diesem Immundefekt nicht allzu hoch. In drei untersuchten Fällen (4, 6 und 7) fand sich jeweils ein HLA-B7.

Tabelle VI (Kap. 3.5.1)

Fälle von chronischer ECHO-Virus Meningoenzephalitis bei Agammglobulinämie

	Geschlecht	Beginn (L.J.)	Verlaufsdauer	Ausgang	Spez. Hyperimmuntherapie	ECHO-Serotyp
1. Whisnant et al. 1975	w	3	5 mo	offen	-	30
2. Ziegler, Penny. 1975	m	14	9 mo	letal	-	30
3. Wilfert et al. 1977 Fall 1 - 5	m	22	2 a	letal	+	9
4. " " " " " " " "	m	3,5	3 a	offen	-	30
5. " " " " " " " "	m	12	5 a	offen	+	30, 19
6. " " " " " " " "	m	7,5	14 mo	offen	-	9
7. " " " " " " " "	m	3	7 mo	offen	-	33
8. Bardelas et al. 1977	m	4,5	2	letal	+	24
9. Webster et al. 1979 Fall 1	m	11	2a+4mo	letal	+	11
10. Bodensteiner et al. 1979	m	12	5 a	letal	+	5
11. Weiner et al. 1979	m	?	3 a	letal	+	5
12. Mease et al. 1981	m	32	7 mo	offen	+	11

3.6 Grenzgebiete

3.6.1 Postenzephalitische Enzephalopathie

In einer Studie zu den Folgen der Pferdeenzephalomyelitis-Epidemie berichten Noran and Baker neben diffuser cystischer Degeneration perivaskuläre Infiltrate im ZNS eines 3 1/2-jährigen Kleinkindes, das im ersten Lebensmonat an "Western equine encephalitis" erkrankt war. Sie erklärten diese Alterationen als chronisch vaskuläre Schäden infolge Virusinfektion. Aus der Krankheitsgeschichte ist ersichtlich, daß das Kind zwei Monate, nachdem es sich von einer akuten Enzephalitis erholt hatte, an Krampfanfällen zu leiden begann. 6 Monate später bestätigten Serumantikörper die Diagnose, der Liquor war jedoch normal. Es scheint sich hier eher um degenerative Gefäßschäden zu handeln, die nach Minder-perfusion des Gehirns während der epileptischen Anfälle postenzephalitischer Genese entstanden sein könnten.

Ebenfalls entzündliche Infiltrate fanden Scheidegger bzw. Orlando und Thompson (122) an mittels Respirator therapierten Polyomyelitiden mit 8 bis 18-monatiger Überlebensdauer. Auch hier kam es nachweislich zu Apnoen.

In diesen Formen von postenzephalitischer Enzephalopathie sind chronisch persistierende Virusinfektionen zwar unwahrscheinlich, zumal entzündliche Veränderungen histologisch nur minimal und liquormäßig nicht vorhanden waren, jedoch nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen.

3.6.2 Enzephalitiden bei Immundefekten

Neben den schon erwähnten Enzephalitiden bei Hypogammaglobulinämie (siehe Kap. 3.5.1 1+2) gibt es noch eine Vielzahl im allgemeinen subakuter Enzephalitiden bei Immundefekten kongenitaler, erworbener und iatrogenen Art. Dayan berichtet in "chronic encephalitis in children with severe immune defect", daß "die chronisch vernarbende und spärlich entzündlichen Läsionen eher degenerativen als typisch entzündlichen Schäden gleichen".

Als Beispiele für kongenitale Immundefekte seien hier Ataxia telangiectasia, familiäre ataktische Diplegie (Bensch 1971) und andere meist kombinierte Immundefekte genannt.

Subakute Masern-Enzephalopathien durch Masern-Virus werden unter immunsuppressiven Maßnahmen, wie sie in All-Therapie angewandt werden, berichtet (Spalke und Eschenbach 1979, Sluga et al. 1975).

Die ZNS-Beteiligung bei familiärer Lymphohistiocytose, familiärer erythrophagozytischer Lymphohistiocytose, familiärer Reticuloendotheliose, Chediak-Higashi-Erkrankung und Letterer-Siwe-Erkrankung mit ihren immunologischen und hämatologischen Abnormalitäten fällt wahrscheinlich auch in diese Rubrik (Price 1971).

3.6.3 Rezidivierende postvakzinale Enzephalitiden

Dieses Krankheitsbild ist durch seine besondere Anamnese und die perivenöse Histologie gekennzeichnet. Yahr (160) berichtet ihr Auftreten nach Influenza-Impfung, Miller und Stanton (96) nach Antitetanus-Serum und Brody (19) nach wiederholten Perussis-Impfungen. Man wäre versucht, in diesen Fällen auf eine Autoimmunerkrankung zu spekulieren, letztendlich bleibt ohne Histologie eine Multiple Sklerose nie ausgeschlossen.

4 Die chronische Enzephalitis im Erwachsenenalter

4.1 Die chronisch-progressive Enzephalitis

4.1.1 Pathologisch sichergestellte Formen

4.1.1.1 Fallbeschreibungen

1. MM.J. Boudouresques et al. 1969:

M.F... Sauveur, ein bis zu seinem 39. Lebensjahr unauffälliger Mann, erfährt in den folgenden 4 Jahren Persönlichkeitsveränderungen schizophrener, später auch dementer Prägung, die ihn als reizbar, aggressiv, jähzornig, labil, unkonzentriert und nachlässig charakterisieren. Er bricht seine Verlobung, wird mehr und mehr apragmatisch und seiner Umwelt gegenüber gleichgültig. Häufigerwerdende impulsive Ausbrüche führen zu psychiatrischen Klinikaufenthalten unter der Diagnose Schizophrenie, allerdings mit erfolglosen therapeutischen Bemühungen. In den folgenden 2 Jahren treten zu dem nun aggravierten psychotischen Verhaltensweisen erstmals neurologische Störungen hinzu: Anisokorie, Dysarthrie, ausgeprägte extrapyramidal-motorische Störungen, wie der kleinschrittige Gang mit enganliegenden Armen, Torticollis spasticus, emotionsabhängige facio-bucco-linguale Bewegungen von Murretyp, linksseitig betonter Rigor und Zahnradphänomen, neben den Pyramidenbahnzeichen gesteigerte Sehnenreflexe und beiderseits positivem Babinski. Sonst lassen sich weder Sensibilitäts- noch Kleinhirnstörungen objektivieren. Außer einer mäßigen Liquorzellzahlerhöhung auf 21/mm³ mit 78 % Lymphozyten und einer pneumoenzephalographisch nachgewiesenen diffusen Dilatation aller Liquorräume fand sich kein weiterer, pathologischer Befund. Die Wa. R. war negativ in Serum und Liquor. Der Patient verschlechtert sich zunehmend, entwickelt Fettsucht und Dysphagie und verstirbt

plötzlich nach 6-jährigem Krankheitsverlauf ohne je entzündliche Zeichen gehabt zu haben. Pathologisch-anatomisch imponiert ein entzündlicher Prozeß mit perivaskulären lymphoplasmazytären Infiltraten, polymorphen granulomatösen Knötchen diffuser intensiver Gliose mit Stäbchenzellproliferation und Eisenpigmentablagerungen. Die meist symmetrischen Läsionen betreffen bevorzugt das Striatum und fronto-temporo-basale Rindenabschnitte, aber auch thalamische wie hypothalamische Kerngebiete und die Bulbo-Protuberantien. Auch die Leptomeninx ist entzündlich verändert. Eine Fontana-Tribondeau-Färbung konnte Spirochaeten nicht nachweisen.

Die mangels entzündlicher Befunde intra vitam in Erwägung gezogene Creutzfeldt-Jakob-Krankheit und die Chorea Huntington schlossen sich somit aus. Unversehrtheit der Substantia nigra wie das anamnestische Fehlen einer akuten Enzephalitis sprechen gegen eine von Economo Krankheit, Systematik und Verschiedenartigkeit der Läsionen gegen herkömmliche Arbovirusinfektionen und ZNS-Rickettsiosen, das Fehlen von Kalzifikationen und Morulakörperchen wie das Übergewicht neuronaler Läsionen gegen Trypanosomias. Der Autor betont die Fehlerquote der WaR., zitiert Literaturfälle von zerebraler Lues mit EPMS und legt pathologisch-anatomisch die Diagnose Syphilis nervosa nahe. Der Behauptung des Autors "das Pyramidenbahnsyndrom sei bei der Progressiven Paralyse nicht selten" kann m.E. nur unter gewissen Kautelen gelten, da nach Bodechtel/Schrader "spastische Phänomene nur im Gefolge paralytischer Insulte oder in Kombination mit einer Lues cerebrospinalis auftreten (G. Bodechtel, A. Schrader Syphilitische Erkrankungen des NS; in: Differentialdiagnose neurologischer Krankheitsbilder S. 339, 3. Aufl.), Kriterien, die in diesem Fall nicht erfüllt sind.

2. Takeji Ueno et al. 1978 Fall 1:

Bei einem anamnestisch unauffälligen Mann setzen im 31. Lebensjahr Persönlichkeitsveränderungen ein. Er wird gleichgültig, exzentrisch, autistisch, verflacht affektiv, leidet unter Schlaflosigkeit und kommt seinen Verpflichtungen nicht mehr nach. Während einer psychiatrischen Aufnahme unter der provisorischen Diagnose Schizophrenie werden 5 Jahre nach Krankheitsbeginn, diskrete neurologische Störungen bulbärer Prägung bei normalem EEG und Liquor beobachtet. Im Laufe des folgenden Jahres akzentuiert sich der psychopathologische Befund mit nun stärker dementer Färbung; hinzu treten Dysarthrie, Fazialis- und Hypoglossusparese und Herabsetzung der Sehschärfe auf 20/200 bei temporaler Papillenabblassung. Die Pyramidenbahnstörung zeigt sich als leichte Schwäche der rechten Seite bei hyperaktiven Reflexen wie auch Gangataxie und Koordinationsstörungen zerebellären Charakters. Das EEG mit sporadischen Theta-Wellen, das Pneumoencephalogramm mit leichter Dilatation der Ventrikel I-III und wiederholte Liquoruntersuchungen mit leichter Pleozytose, grenzwertigen Eiweiß erhöhungen, aber deutlich erhöhten Beta- und Gammaglobulinen zeigen kontrastierend zu den sonst negativen Befunden incl. Lues-Serologie einen entzündlichen Prozeß an, der weder auf Antibiotika noch auf Steroide ansprach. Der bettlägerige und dysphage Patient verstarb nach 8-jähriger Krankheitsdauer an einer Pneumonie ohne übliche Zeichen einer Enzephalitis gezeigt zu haben. Die Autopsie ergab entzündliche Veränderungen mit perivaskulären lymphoplasmozytären Infiltraten, diffuser Gliaproliferation und einigen Gliaknötchen in Mittelhirn, Pons und Medulla oblongata, mit geringerer Ausprägung in Thalamus, Hypothalamus. Zusätzlich fanden sich viele kleine Erweichungen, fleckige Demyelinisierungen und fibröse Gliose im Hirnstamm, Nerven-

zellverlust nur in gewissen Hirnstammregionen und im Kleinhirn. Großhirnrinde und Marklager sind relativ unversehrt, die Meningen an der Basis und am Hirnstamm entzündlich verändert.

Die entzündlichen Zeichen waren klinisch so inadäquat, daß nach der anfänglichen Diagnose Schizophrenie mit Hinzutreten neurologischer Symptome eine zerebelläre Erkrankung vermutet wurde. Der Autor betont den Unterschied zu anderen vorwiegend den Hirnstamm befallenden Enzephalitiden wie die Enzephalitis lethargica, die zerebrale Form der Heine-Medin-Krankheit, Lyssa, Equine Enzephalitis, Japanische B-Enzephalitis und SSPE. Kriterien für ein Morbus Behcet oder eine Tumor-assoziierte Hirnstammenzephalitis ergeben sich weder intra vitam noch autopsisch. Der Autor verweist auf die Ähnlichkeiten im klinischen Verlauf zu Fällen von Peters und Struck 1959, Boudouresques 1969 und Ishino 1971.

3. Takeji Ueno et al. 1978, Fall 2

Ein, bis auf eine akute Nephritis mit 4 und eine Femurfaktur mit 13 Jahren unauffälliger 18-Jähriger beginnt unter Kopfschmerzen und Schlaflosigkeit zu leiden. 2 Jahre später zeigt er Persönlichkeitsveränderungen in Form von Geschwätzigkeit, Desorientierung, Ruhelosigkeit und Ungepflegtsein. Obwohl diskrete neurologische Störungen (Dysphagie, athetotische Bewegungen, Gangataxie, Hypersalivation und Blasenentleerungsstörungen) vorhanden sind, wird er aufgrund der im Vordergrund stehenden Psychopathologie unter der Diagnose Schizophrenie therapiert. 1 Jahr prae finem kristallisieren sich deutliche Pyramidenbahnstörungen, Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen, Koordinationsstörungen zerebellärer Art und eine leichte De-

menz heraus. Außer grenzwertigem Liquoreiweiß mit starker Erhöhung der Gammaglobuline, dem EEG mit sporadischen Theta-Wellen und einer enzephalographisch gesicherten Erweiterung der Liquorräume fand sich kein weiterer pathologischer Befund unter Einschluß der Lues-Serologie. Nach langsamer Verschlechterung verstarb der Patient an einer Pneumonie. Die Krankheitsdauer betrug insgesamt 8 Jahre.

Entzündliche Veränderungen (Lymphozyten, Plasmazellen, große Mononukleäre, Phagozyten, Fett- bzw. Eisenkörnchenzellen, Makro- und besonders Mikrogliaproliferation) waren in Pons und Medulla oblongata ausgeprägt, geringer auch in Thalamus, Hypothalamus und Mittelhirn. Ein kleiner Infarkt fand sich im medialen Faszikulus longitudinalis, leichter Verlust der Nervenzellen in Frontal-, Parietal- und Temporallappen mit geringen Entzündungen des frontalen Marklagers. Das Rückenmark zeigte Demyelinisierungen der Vorder- und Seitenstränge, die Meningen entzündliche Infiltrationen an Hirnbasis und -stamm.

4. L.S. Forno 1970, Fall 1

Ein unter "chronisch schizophrener Reaktion" bekannter 48-Jähriger entwickelte in den letzten 1 1/2 Jahren seines Lebens neurologische Symptome hauptsächlich extrapyramidaler Art (Maskengesicht, Akinesie, Tremor, Rigor, Beugekontrakturen), aber auch eine Spastik. Der Liquor zeigte eine grenzwertige Eiweißerhöhung. Die Lues-Serologie fiel wiederholtermaßen auch im Liquor negativ aus. Parallel zum Krankheitsverlauf betonte sich eine diffuse Verlangsamung im EEG. Autoptisch bot sich eine leichte Rindenatrophie und Ventriceldilatierung, mikroskopisch eine ausgedehnte Meningoenzephalitis mit diffuser wie auch nodulärer Mikrogliaproliferation und perivaskulären Lymphozyteninfiltraten mit Bevorzugung von Hirnrinde und Thalamus

5. T. Luers 1947

Bei einem ursprünglich hochbegabten Lehrer setzen im 30. Lebensjahr Persönlichkeitsveränderungen vom Stirnhirncharakter ein (vorübergehend besteht Verdacht auf Schizophrenie). Hinzu treten vegetative Störungen, Sexualstörungen, im 37. Lebensjahr allmählich Symptome von seiten des extrapyramidalen und pyramidalen Systems, mäßige Sprachstörungen pseudobulbärer Färbung sowie eine transitorische Augenmuskelparese. Der Verdacht aufluetische Genese konnte serologisch ausgeschlossen werden. Eine L.P. wurde nicht durchgeführt. Das Enzephalogramm zeigt eine Verkleinerung beider Hemisphären, der Augenhintergrund eine leichte Papillenatrophie. Nach insgesamt 10-jährigem Verlauf verstarb der Patient an einer Lungenembolie. Aus dem allgemein-pathologischen Befund fallen - wahrscheinlich dieenzephalbedingte - Hoden- und Schilddrüsenatrophie ins Gewicht. Die mikroskopischen Befunde am Gehirn ergeben einen disseminierten chronisch-entzündlichen, partiell zu sekundärer Entmarkung führenden Prozeß. Außer den vorwiegend betroffenen Stammganglien sind auch der Sehnerv, das Groß- und Kleinhirnmarm, die Brücke und die Medulla oblongata befallen. Bemerkenswert ist die Verschonung von Hirnrinde, Substantia nigra und Rückenmark.

6. L.S. Forno 1970, Fall 3

Eine 44-jährige Frau beginnt im Alter von 28 Jahren Persönlichkeitsveränderungen zu zeigen; ab 30 wird sie als psychotisch mit breitbeinig instabilem Gang, positivem Romberg und horizontalem Nystagmus beschrieben. In den letzten 4 Jahren der insgesamt 16 Jahre dauernden Erkrankung entwickelt sie fokale und generalisierte Krampfanfälle, Geh- und Stehunvermö-

gen, Dysarthrie und Dysphagie. Zu Beginn der Erkrankung war der Liquor mit 6 Zellen, 107 mg% Gesamteiweiß und der ersten Zone einer Kolloid-Kurve entzündlich verändert; das EEG bietet diffuse Verlangsamung. Die Lues-Reaktionen waren negativ.

Post mortem zeigte sich eine leichte zerebrale und schwere zerebellare Atrophie, mikroskopisch ein ausgedehnter entzündlicher Prozeß mit Mikrogliaknötchen, perivaskulären und meningealen Infiltraten und Stäbchenzellen im Cortex. Die Degeneration der ponto-cerebellären Fasern mit Rarefizierung der anliegenden grauen Substanz, Purkinjezellverlust und mäßigem Nervenzellverlust der Brückenkerne erinnert sehr an einen von Jellinger und Seitelberger 1967 beschriebenen Fall.

7. Takeji Ueno 1978, Fall 3

Eine bis zum 47. Lebensjahr gesunde Frau entwickelt allmählich Dysarthrie, Gangataxie, Apraxie und Ophthalmoplegie. Gleichzeitig nehmen ihre intellektuellen Leistungen ab: sie wirkt kindisch, apathisch und oligophren. Da außer einem Bluthochdruck keine anderen Befunde erhoben werden können, lautet die Verdachtsdiagnose zerebrovaskuläre bzw. präsenile Demenz. Negativismus und regressives Verhalten führten zu einem hysterischen Bild, das eine Elektrokrampftherapie erforderte. Die psychiatrische Therapie war ineffektiv, der Patient entwickelte ein Jahr später Dysphagie, Fazialisparese, Muskelhypotonie der Extremitäten und leichte Pyramidenbahnzeichen. Der Liquor war grenzwertig zellvermehrt, das EEG niedervoltig mit unregelmäßigen Wellen und die Hirnventrikel dilatiert. Ein monatlich auftretender generalisierter tonischer Krampfanfall folgte. Bis zu einer letalen Pneumonie betrug die Verlaufs-

dauer insgesamt 4 Jahre. Autoptisch zeigte sich eine Atrophie besonders in Lobus frontalis, Pons und Medulla oblongata. Histologisch imponierten entzündliche Veränderungen wie lymphoplasmazytäre Infiltrate, Gliose, leichte, diffuse Entmarkung und Nervenzellverlust hauptsächlich in Thalamus, Hypothalamus und Mittelhirn, geringer auch in Pons und Basalkern. Nur vereinzelt waren Gliaknötchen in Hypothalamus und Nucleus dentatus. Die Hirnrinde erlitt einen leichten Nervenzellverlust, besonders frontal; die Marklager eine diffuse Demyelinisierung vor allem temporal. Die Leptomeninx des Hirnstamms war zellulär infiltriert.

8. Ishino 1978

berichtet über einen 48-jährigen Mann, der in den letzten 7 Jahren seiner Krankheit eine langsam fortschreitende Demenz euphorischer Färbung, Dysarthrie und Gangataxie, motorischerseits Schluckauf, transiente Diplopie und gesteigerte Reflexe entwickelt. Der Liquor hat eine leichte Pleozytose mit positivem Nonne-Apelt, aber negativer Wassermann'scher Reaktion. Progressive Paralyse wie auch präsenile Demenz wurden in Erwägung gezogen. Autoptisch offenbarte sich eine Rindenatrophie mit starker Ventrikelerweiterung entzündlicher Natur, bestehend aus Mikrogliaknötchen (besonders in Cortex und Hypothalamus), perivaskulären Lymphozyteninfiltraten (betont im Olivenkern, leicht in der Rinde), aber erhaltenen Nervenzellen. Zudem bestehen feine nekrotische Herde ischämischer Natur in der Hirnrinde.

9. Hara 1957 (zitiert von Ishino 1978)

berichtet über eine 46-jährige Patientin, deren Hauptsymptome Demenz und Euphorie sind. Ebenso bestehen Wortausdrucksstörungen, Agrammatismus, Paraphrasie und Paralexie. Im Liquor besteht bei negativer Wassermann-Reaktion eine leichte Pleozytose und ein positiver Nonne-Apelt. Eine Penicillintherapie verläuft erfolglos. Ursächlich wurde eine Lissauer'sche Herdparalyse oder eine präsenile Demenz vermutet. Histopathologisch sah man Gliaknötchen und perivaskuläre Infiltrate in Temporal-, Frontal- und Inselappen, Striatum, Thalamus, Substantia nigra, Olivenkern und Nukleus dentatus. Die Verlaufsdauer betrug insgesamt 4 Jahre.

10. Forno 1970 Fall 4

berichtet von einer chronischen Enzephalitis, die klinisch anfangs schwer von einer präsenilen Demenz zu unterscheiden ist. Nach sporadischen Konvulsionen und einer Hemiparese verstirbt der 47-jährige Patient schließlich nach insgesamt 4 1/2-jährigem Verlauf. Im Liquor fand sich nur eine grenzwertige Eiweiß-erhöhung mit relativer Vermehrung der Gamma-Globuline, im EEG eine diffuse Verlangsamung. Autopsisch stellte sich eine ausgeprägte frontobasale, temporale und parietobasale Rindenatrophie mit perivaskulären Lymphozyteninfiltraten, Mikroglia-proliferation und kleinen Bezirken fokaler Nekrose.

11. Forno, L.S. 1970 Fall 2

berichtet über einen 56-jährigen Mann, der in seinen letzten 5 Jahren an fokalen und generalisierten Krampfanfällen leidet. Neben gelegentlich psychotischem Verhalten weist er eine

langsam fortschreitende Demenz auf. Hinzu kommen Ataxie, Nystagmus, Dysarthrie, Lethargie, motorischerseits Gesichtsgrimmassieren und eine leichte Hemiparese. Lues-Sero-Reaktionen und Liquor blieben gänzlich normal, das EEG zeigte im Verlauf eine Betonung langsamer Wellen. Histopathologisch fanden sich im Rahmen einer chronischen Meningoenzephalitis Lymphozyteninfiltrate, Mikrogliaknötchen, Stäbchenzellen, ebenso ein Nervenzellverlust mit leichtem Status spongiosus und relative Gliose.

12. Kersting, G. 1952 Fall 4

Dem 33-jährigen Patienten fallen nach einer trockenen Pleuritis erstmals Sprachschwierigkeiten auf. Bei einer späteren Untersuchung gibt sich der Patient gereizt, ängstlich, verwirrt, örtlich und zeitlich desorientiert bei starker Verminderung der Merkfähigkeit und Verlangsamung des Denkens. Die Stimmungslage ist depressiv, die Sprache schlecht artikuliert, die Reflexe sind gesteigert. Es besteht eine hochgradige Amimie. Normale Liquorbefunde und pneumoenzephalographisch nachgewiesener Hydrozephalus internus führen zur Diagnose "schwere Demenz bei hirnthrophischem Prozeß". Die letzte Phase des insgesamt 4-jährigen Krankheitsprozesses ist durch Reflexsteigerungen, choreiforme Bewegungsunruhe und völlige Pflegebedürftigkeit gekennzeichnet. Der Patient wird marastisch und stirbt an Pneumonie. Anatomopathologisch findet sich eine Panenzephalitis mit perivaskulären Lymphozyten-Infiltraten, Mikrogliaknötchen, Stäbchenzellproliferation und Ganglienzellschwund (betont in Cortex, Basalganglien und Medulla oblongata); daneben kommen Gefäßektasien mit Blutfülle, Fettkörnchenzellen, jedoch keine ausgeprägte fibrilläre Gliose vor.

13. Peters und Struck 1959 (zitiert in H. Ishino 1978) berichten über einen, nach 2 1/2-jährigem Verlauf im Alter von 42 Jahren verstorbenen Patienten, dessen Hauptsymptomatik aus Hirnnervenparesen (III-IV), spastischer Quadraparese und progredienter Demenz bestand; dazu Rigor und Ängstlichkeit. Der Liquor zeigte 132/3 Zellen und ein Gesamteiweiß von 53mg%, die Autopsie atrophische und entzündliche Veränderungen (diffuse, noduläre Astrozyten proliferation, Stäbchenzellen, perivaskuläre Lympho-plasmozytäre Infiltrate) besonders in Gyrus Hyppocampus, Basalganglien und Pons.

14. K. Jellinger und F. Seitelberger 1967 Fall 4 beschreibt den 10-jährigen Verlauf einer atypischen Enzephalitis. Erstmals treten mit 36 Jahren Ataxie, Muskelschwäche, Nausea und Händezittern auf. Ein Jahr später akzentuieren sich eine spastische Quadraparese, zerebelläre und Hirnnervenfunktionsstörungen, bei unauffälliger Sensibilität. Trotz fehlender Remissionstendenz wird die Diagnose Enzephalitis disseminata gestellt. Unter progressivem organischen Abbau, Optikus-atrophie und Harninkontinenz zeigt der Liquor eine leichte Zell- und Eiweißvermehrung mit einem Gamma-Quotient von 1, das EEG Theta-Wellen, aber keine herdförmigen oder paroxysmalen Veränderungen. Der kachektische Patient verstirbt nach ausgedehntem Dekubitus an einer Pneumonie. Die Histopathologie zeigt eine chronische lympho-plasmozytäre Meningoenzephalitis mit Parenchymausfällen bis zur kortikalen Schichtverwerfung, diffuser Stäbchenzellproliferation, Entmarkung und Sklerose des Traktus optikus mit Schwerpunkt in Hirnstamm und Kleinhirn

nach Art einer Knötchenenzephalitis. Ähnlichkeiten mit spino-olivo-ponto-zerebellären Atrophien erklärt der Autor als Folge der Entzündung. Als Nebebefund: atypische Kerneinschlüsse in den großen Pyramidenzellen des Ammonshorn.

15. Rosanoff, W.R. 1946 Fall 2

Zehn Jahre nach einer vermutlich enzephalitischen Erkrankung mit intermittierender Diplopie und Beinparese klagt der 25-jährige Patient über Kopfschmerz, Anfälle von Doppelbildern, Blindheit und Schläfrigkeit. Der Patient zeigt Persönlichkeitsveränderungen vom Stirnhirncharakter, enge leicht irreguläre und lichtträge Pupillen, diskrete Hirnnerven- und Kleinhirnstörungen und Pyramidenbahnzeichen. Aufgrund des euphorisch-dementen Bildes wird eine stationäre Einweisung erforderlich, in deren Verlauf sich Pyramidenbahnsymptome verstärken. Unter totaler Dysarthrie, Ataxie und fieberhaftem Stupor verstirbt der Patient nach einigen epileptischen Anfällen. Nach insgesamt 5-jährigem Verlauf lautet die klinische Diagnose disseminierte Sklerose. Die Autopsie ergibt eine chronische Meningoenzephalitis, bestehend aus diffusen lymphoplasmazytären Infiltraten, Mikro- und Makrogliaknötchen, schweren degenerativen Nervenzellveränderungen und kleinen Blutungen; der Schwerpunkt liegt in Hypothalamus, Hirnstamm, Basalganglien und Großhirnrinde. Die Marklager sind ebenso schwer betroffen. Demyelinisierungen finden sich nur in besonders stark betroffenen Gebieten. Es bestehen also akute, subakute und chronische Läsionen nebeneinander in denselben Bezirken.

16. Ogawa, M 1973

13 Jahre nach einer im 30. Lebensjahr durchgemachten Zeckenenzephalitis erkrankt der seit dem leicht behinderte Patient an Schwerhörigkeit. Im weiteren Verlauf erscheint eine intermittierende Diplopie, Gangataxie und eine Reizbarkeit. Nach einem Motorradunfall manifestieren sich spastische Paresen, Optikusatrophy, Dysphagie, Persönlichkeitsveränderung dementen Charakters, ein Tremor in beiden Händen und Faszikulationen der atrophischen Schultermuskulatur. Das EEG zeigt Theta-Wellen, sporadisch mit hoher Amplitude, der Liquor eine leichte Pleozytose, 107 mg% Gesamteiweiß mit 55 % Gamma-Globulinen und hohen Antikörpertitern gegen ARBO-Viren. Eine Hirnbiopsie ergab meningoenzephalitische Veränderungen, eine Inokulation in Saugmäuse versagte den Virusnachweis. Der Patient wurde bis dahin in 10-jährigem Verlauf inkontinent und bettlägrig.

17. Harada, K. 1970 (Ogawa 1973)

berichtet über die Erkrankung eines 36-jährigen Patienten, 14 Jahre nach Zeckenenzephalitis. Der seitdem mit Hemiparese und Dysarthrie behinderte Mann entwickelt initial visuelle und geistige Störungen. Hinzu kommen Störungen der Hirnnerven, des pyramidalen wie extrapyramidalen Systems und eine hochgradige Demenz. Außer dem Fehlen der Antikörperuntersuchung ähneln die Liquor-, EEG- und Biopsiebefunde dem von Ogawa 1973 berichteten Fall. Die Autopsie erbrachte eine noch aktive Panenzephalitis.

4.1.1.2 Zusammenfassender Kommentar

Es handelt sich bei diesen Fällen um eine Gruppe von Enzephalitiden, die durch einen chronisch-progressiven, remissionslosen Verlauf gekennzeichnet sind. Sie treten im Alter von 18 - 52 Jahren auf, mit Gipfel im 4. und 5. Dezennium und verlaufen durchschnittlich 7 Jahre (2 - 16 Jahre).

In der Hälfte der Fälle werden prodromal Antriebsschwäche, Schlaflosigkeit und andere neurasthenische Merkmale berichtet, Kopfschmerzen hingegen nur selten (Fall 3 und 15). Fieber trat fast nicht auf und war in Fall 2 nur leicht im 4. Krankheitsjahr und terminal im Fall 15. Ein Meningismus tritt auch im weiteren Krankheitsverlauf nicht in Erscheinung.

Zu Beginn der Erkrankung schleichen sich meist Persönlichkeitsveränderungen schizophrener und dementen Charakters ein. Diese psychischen Alterationen waren so ausgeprägt, daß sie in den Fällen 1 - 5 zur Diagnose Schizophrenie, in Fall 6 Psychose und in den Fällen 7 - 13 zur Diagnose präsenile Demenz bzw. hirnatrophiischer Prozeß verleiteten. Nur in Fall 14 - 17 stellte sich die neurologische Symptomatik stärker in den Vordergrund, so daß in Fall 14 und 15 die Diagnose Multiple Sklerose lautete. In den Fällen 15 - 17 kam aufgrund enzephalitischer Erkrankungen in der Anamnese der Verdacht auf ein entzündliches Geschehen. Im Fall 15 ließ man es beim "postenzephalitischen Syndrom" auf sich beruhen, die Fälle 16 und 17 hingegen wurden biopsisch gesichert. Insgesamt wurde die chronische Enzephalitis intra vitam nur in 2 von 17 Fällen diagnostiziert.

Zur Diagnose Schizophrenie verlitten Eigenschaften wie "labil, unruhig, reizbar, jähzornig, exzentrisch, autistisch, unkonzentriert, indifferent, affektiv verflacht, euphorisch, geschwätzig und schlaflos, wobei Übergänge zum hirnorganischen Psychosyndrom sicherlich, wenn auch nur andeutungsweise, vorhanden waren. Diese Persönlichkeitsveränderungen bestimmten in den Fällen 1 - 5 sogar über die Hälfte des Krankheitsverlaufs, ohne daß größere neurologische Symptome auftraten. Schon G. Huber 1961 schreibt zur klinischen Diagnose sporadischer Enzephalitiden, daß "fast sämtliche erwachsenen Kranken neben organischen Psychosyndromen schizophrene Bilder katatonen, paranoid-inkohärenter Prägung boten, während endogen-psychotische Syndrome bei Fällen unter 18 Jahren vollständig fehlten.

Kindlich-euphorische Sorglosigkeit, negativistische Tendenzen, Urteilsarmut, Verminderung der Gedächtnisleistung und der Rechenkünste bebilderten eine Demenz vom Stirnhirncharakter, deren deplaziert-heitere und distanzlose Seiten in den Fällen 5, 8 und 9 vorübergehend den Verdacht auf syphilitische Gehirnerkrankungen lenkten.

In den Fällen 11 - 17 treten zu Beginn der Erkrankung neurologische Störungen stärker in den Vordergrund: neben Krampfanfällen (Fall 11), Störungen bulbärer Topographie wie Hirnnervenparese, Dysarthrie und ataktische Phänomene. Charakteristischerweise zeigen 12 Fälle (1 - 3, 7, 8, 11 - 17) als neurologische Erstsymptome bulbäre Störungen, neurologische Symptome fehlten jedoch gänzlich nur in Fall 4 und 10. Ataxie, Dysphagie und besonders Dysarthrie sind charakteristisch, während die anderen Hirnstammstörungen nur inkonstant auftraten: Störungen der Okulomotorik von transienter Diplopie bis Ophthalm-

moplegie (Fall 5, 8, 15, 16 bis Fall 7, 13 und 17), 5 mal Optikusatrophy (Fall 2, 5, 14, 16, 17), 5 mal Fazialisparese (Fall 2, 5, 7, 13 und 17), Hördefekte im Fall 16 und 17, Hypoglossusparese in Fall 2 und 5, fehlender Rachenreflex in Fall 14 und Pupillenstörungen in Fall 1, 14 und 15, Hypersalivation in Fall 2 und 3, Schweißausbrüche, Kältegefühl und Fettsucht in Fall 5.

Störungen des pyramidalmotorischen Systems entgingen der klinischen Beobachtung außer Fall 6 und 9 kaum. Sie umfaßten von gesteigerten Reflexen, Babinski-Zeichen, Schwächen bestimmter Muskeln, Blasen-Mastdarm-Störungen bis zu Spastischen Quadruparesen hin alle Übergänge.

Alle Fälle zeigten Schädigungen des extrapyramidalmotorischen Systems: die Fälle 1, 3, 4, 5 und 12 mit ausgeprägter Klinik choreiforme und athetotische Bewegungsmuster bis hin zur Parkinson-Trias, die Fälle 7, 8, 11, 16, 17 nur eine leichte Klinik, die Fälle 2, 9, 13, 14 immerhin noch histologische Nachweise.

Krampfanfälle wurden in einem Drittel der Fälle beobachtet und stellten sich meist in Spätstadien (Fall 6, 7, 10 und 15), in Fall 11 jedoch von Beginn an ein. Dieser von Forno 1970 geschilderte Fall ähnelt in seiner ebenfalls hemiparetischen Symptomatik sehr den von Rasmussen beschriebenen, jedoch viel jüngeren Fällen. Anfallsähnliche EEG-Potentiale werden nur in Fall 16 und 17 berichtet.

Das Zerebellum war, wenn erwähnt, immer mitbetroffen, wenn auch mehr atrophisch als entzündlich. Klinisch eindeutig konnten die typischen zerebellären Koordinationsstörungen nur in den Fällen 2, 3, 6 und 14 gesehen werden.

Auffallend bleibt, daß nie sensible Ausfälle, auch nicht im Gesichtsbereich vorkommen.

Die klinische Manifestation dieser 17 Enzephalitiden steht in keinem Verhältnis zu ihrer entzündlichen Natur. Nur in den Fällen 15, 16 und 17 bestanden 10 bis 14 Jahre zuvor akute enzephalitische Erkrankungen, zu denen ein Bezug nahegelegt wurde. In Fall 12 traten erste Symptome nach einer ungeklärten Pleuritis auf. Die Allgemeinbefunde sind normal, abgesehen von erhöhten Blutdruck in Fall 7 und der positiven WaR in Fall 9.

Die Liquoruntersuchung war unauffällig in Fall 7, 11, 12 und fehlt in Fall 5. In den meisten Fällen zeigten sich leichte Pleozytosen und grenzwertige Erhöhungen des Gesamteiweißes, maximal 107 mg% (Fall 6, 17). Eiweißanalysen verifizierten Erhöhungen des Beta- und Gammaglobulinanteils (bis zu 55 % in Fall 16) oder ließen es aufgrund positiver anderweitiger Reaktionen (Pandy, Mastix...) vermuten. Nur in Fall 16 lieferten erhöhte Ak-Titer im Liquor gegen ARBO-Viren (1:1280 gegen RSSE bzw. Megishi-Virus) ätiologische Hinweise. In den wenigen Fällen, wo es möglich war, den Verlauf der Liquor-Befunde zu verfolgen (Fall 2, 7, 14, 15) zeichnete sich eine Akzentuierung der Gamma-Globulinvermehrung bei eher gleichbleibendem Gesamteiweiß ab. Die eher konstante Zellzahl wurde nur in Fall 2 durch eine polymorphkernige Pleozytose mit 289 Zellen/mm³ unterbrochen.

Die diesen 17 Fällen zugrunde liegende Genese ist sicherlich nicht einheitlich. Die meisten Autoren favorisieren eine virale Ursache, können sich jedoch nicht zwischen direkter Schädigung

und nur initiiert Immunreaktivität entscheiden. In den Fällen 15 - 17 ist eine Slow-Virus-Erkrankung denkbar. Eine aberrante luetisch-ausgelöste Variante, wie in Fall 1 vermutet, halte ich für nicht sehr wahrscheinlich.

4.1.1.3 Differentialdiagnosen

Die psychischen Alterationen bereiteten in den Fällen 1 - 6 lange Zeit Abgrenzungsschwierigkeiten von der Schizophrenie. Seit Kafka und Samsun 1928 erstmals eine leichte Erhöhung des Gesamteiweißes bei schizophrenen Patienten festgestellt hatte, konnten diese Befunde von Neel 1933, Fleischerhaken 1945 und ebenso von Bullock 1950 bestätigt werden.

Hunter zeigte 1969 mit einer Studie an 256 Lues-negativen Patienten einer psychiatrischen Einheit, daß nach der Methode "Papadopoulos 1950" über ein Viertel Liquorabnormalitäten zeigte: GE größer 60/50 mg%, Gammaglobuline mehr als 10 % des GE. Diese Patienten litten meist unter depressiven, schizophrenen oder paranoid-hypochondrialen Syndromen, in über zwei Drittel als sogenannte funktionale Psychosen und Neurosen eingeordnet.

Liquorimmunologische Untersuchungen stellten bisweilen erhöhte Antikörper-Titer gegen HSV-Typ 1 und CMV (Cleobury, Halonen, Lycke) fest, allein Albrecht (1980) konnte eine autochthone Liquorproduktion von CMV-Antikörpern bei über 2/3 seiner 60 Schizophrenen nachweisen. Torrey et al. 1978 sammelten ähnliche Befunde in bezug auf IgG und Masernantikörper. Hunters pneumenzephalographische Untersuchungen 1968 an psychiatrischen Langzeitpatienten mit über 90 % Schizophrenen ergaben in über der Hälfte abnormale Befunde, wobei ebenfalls Liquorveränderungen auftraten. Histopathologische Untersuchungen von Fishman 1975 zeigten in 6 von 7 schizophrenen Krankheitsbildern ohne "augenscheinliche Hirnkrankheit" chronisch-entzündliche Veränderungen des Hirnstamms.

Ohne aus jeder Schizophrenie eine virale Enzephalitis machen zu wollen - für diese Hypothese liefert Torrey 1976 interessante Argumente -, glaube ich, daß doch häufiger als angenommen hinter manchen schizophrenen Krankheitsbildern entzündliche Prozesse stecken, vor allem wenn wie in diesen Fällen 1 - 6 diskrete neurologische Symptome bzw. organische Färbungen endogener Symptomenkomplexe hinzutreten.

Aufgrund der nur gering entzündlichen Liquorbefunde und des ausgesprochen dementen Verlaufs wurde in den Fällen 7 - 13 die Diagnose "hirnatrophischer Prozeß" bzw. M.Pick gestellt. Gedacht wurde hierbei meist an den Mischtyp aus Stirnhirn- und Stammganglienatrophie. Eher bulbär gefärbte Sprachstörungen und andere Hirnstammsymptome, wie auch die oft erst später einsetzenden Pyramidenzeichen sprechen jedoch dagegen.

Differentialdiagnostische Schwierigkeiten kann es - wie in Fall 1 - gegenüber der rigiden Form der Chorea Huntington geben, da auch dort psychische Störungen, Dysarthrie und Gangstörung lange vorherrschen können, ohne die typischen ballistischen Hyperkinesen zu offenbaren. Kommt zu den psychischen Auffälligkeiten, Pyramidenzeichen, zerebellären Störungen, extrapyramidalen Störungen und Liquorveränderungen nicht der subakute Verlauf, Myoklonien und entsprechende EEG/EMG-Befunde, so bestehen Verwechslungsmöglichkeiten mit manchen Fällen von Creutzfeld-Jakob-Erkrankung.

Eine Jejunalbiopsie mag die Abgrenzung des seltenen, zwar meist schubförmig verlaufenden, aber in seinem Erscheinungsbild vielgestaltigen M.Whipple gestatten.

Von den Entmarkungsenzephalitiden sind besonders die chronisch-progredienten Verlaufsformen der Multiplen Sklerose abzugrenzen. Was histopathologisch bei Fehlen der scharf begrenzten Entmarkungen leicht möglich ist, scheint klinisch nur aufgrund des Fehlens jeglicher Sensibilitätsstörungen anhalts-

weise unterscheidbar. Bauer und Argyrakis 1979 wiesen auf enzephalitische Verlaufsformen der Multiplen Sklerose hin, die klinisch in 11 von 68 Fällen als solche imponierten. Gerade diese Formen können vielleicht die bisher ungelöste Frage beleuchten, ob ein nicht-identifiziertes Virus oder eine richtungsbestimmende Immunreaktivität als Ursache der chronischen Enzephalitiden primäre Bedeutung haben. Auch kommt mal eine diffuse Sklerose in Betracht. Diese beginnt jedoch stets im Kindesalter, ist stärker von organischem Psychosyndrom, kortikaler Blindheit, Taubheit und weniger von extrapyramidalmotorischen Störungen geprägt.

In den Fällen 1, 5, 8, 9 taucht der Verdacht auf eine syphilitische Erkrankung des Nervensystems auf. Gerade wegen der ausgeprägten psychischen Symptomatik muß hier eine progressive Paralyse ausgeschlossen werden. Eine negative WaR tut dies im Gegensatz zum Nelson-Test nicht zuverlässig genug, besonders dann wenn eine Vorbehandlung stattfand. Jedoch kann sie in diesen Fällen chronischer Enzephalitis aufgrund klinischer Beobachtung weniger wahrscheinlich gemacht werden: geringer ausgeprägte Distanzlosigkeit, kein Wetterleuchten, untypische Kolloidkurven, keine Sensibilitätsstörungen, keine Reflexverluste sondern spastische Phänomene ohne daß diese auf paralytische Insulte oder eine Lues cerebrospinalis bezogen werden konnten.

Nach Abklingen rezidivierender Fieberschübe, Kopfschmerzen, Lymphknoten- und Milzschwellungen kann das zweite Stadium der Trypanosomiasis gambiense differentialdiagnostische Probleme bereiten. Entzündliche Liquorveränderungen gesellen sich hier zu psychischen Allgemeinveränderungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und anderen vegetativen Dysregulationen, ähnlich Fall 2, 3 und 5. Bei dieser Parasitose sind jedoch körperliche Allgemeinbefunde sowie typische "Maulbeerzellen" im Liquor meist vorhanden. Ansonsten klärt der typische neuropathologische Befund die Diagnose.

Es gibt allerdings auch Fälle von chronischer Enzephalitis lethargica, bei denen allein die psychischen Veränderungen auftreten. Dies ist vor allem bei jugendlichen Enzephalitikern bekannt (Fälle von Lemp, Meyendorf). Mirskaia berichtet über das Wiederauftreten der epidemischen Enzephalitis (ohne Fallbeschreibungen). Jedoch ist dort immer ein akutes Krankheitsstadium vorhanden und ein eher "ausbrennender" Verlauf. Pathomorphologisch spricht die überall gefundene meningitische Beteiligung und die Unversehrtheit des Locus niger gegen eine solche Annahme.

Überlegungen wie SSPE lassen sich mittels Masern-Antikörperbestimmung, EEG und den typischen Myoklonien ausschließen. Zwar ähneln die Erwachsenen-Fälle diesen chronisch progredienten Fällen (Ishino...), jedoch lassen gerade diese als "SSLE bezeichneten Fälle" wichtige Charakteristika wie Einschlusskörper und fibrilläre Gliose vermissen. Zu dem kann kein Fall im Erwachsenenalter als gesichert gelten (Zeman 1978).

Die japanische B-Enzephalitis, die sowohl von der Histologie wie von der Prädisposition klinischer Erscheinungen Ähnlichkeiten zeigt, verläuft jedoch akut; nur in der japanischen Literatur wurde von einem 12-jährigem Krankheitsverlauf berichtet (Ishino...).

Der M. Behcet mit seinen muko-kutanen Läsionen und entzündlichen Augenveränderungen sollte durch genaue klinische Untersuchung ausgeschlossen werden, da diese oft infolge psychischer Veränderungen vom Patienten nicht angegeben werden und selten auch wie z.B. Fall 2 von Mc Menemey 1957 chronisch progredient verläuft. Hirnstamm- und Stammganglienläsionen, sowie Liquorbefunde entsprechen diesen durchaus.

Corseillis et al. 1968 hat Tumor-assoziierte "limbische Enzephalitiden" mit chronisch progredientem Verlauf bis zu 2 Jahren zusammengestellt. Dabei kommen ausgesprochene Wesensänderungen, hirnorganische Psychosyndrome, aber auch solitäre Ge-

Tabelle VII: Chronisch progressive Enzephalitis des Erwachsenen
(histologisch gesicherte Fälle, Kap. 4.1.1)

Fälle:	Sex	Beginn (L.J.)	Dauer (Jahre)	Liquor Zellen	GE mg%	-Globuline	klinische Diagnosen
1. Boudouresques	m	39	6	21/mm ³		?	Schizophrenie
2. Ueno Fall 1	m	30	8	29/mm ³	70	β : +	"
3. Ueno Fall 2	m	18	8	8/mm ³	50	+	"
4. Forno Fall 1	m	46	über 1,5	-	(+)	-	"
5. Luers	m	31	10	-	-	-	"
6. Forno Fall 3	+	28	16	16/mm ³	107	1. Zone C	Psychose+Ataxie
7. Ueno Fall 3	+	47	4	n	n	-	Demenz
8. Ishino	m	41	7	40/mm ³		+	"
9. Hara		46	4	(+)		+Nonne-Apelt	"
10. Forno Fall 4	m	43	4,5		(+)	+	"
11. Forno Fall 2	m	52	4	n	n	n	?
12. Kersting Fall 4	m	33	4	-	-	-	Hirnatrophie
13. Peers u. Struck		40	2,5	123/3	53	-	?
14. Jellinger	m	36	10	(+)	(+)	+	MS
15. Rosanoff	m	25	5	8/mm ³	80	Mittelzone C	"
16. Ogawa	m	43	10	6/mm ³	107	55 ./.-Glo.	Panencephalitis
17. Harada	m	36	?	5/mm ³	72	Pandy+++	"

- = nicht durchgeführt, (+) = grenzwertig erhöht, + = erhöht,
C = Kolloidkurve, m = männlich, f = weiblich

dächtnisstörungen vor. Der Tumor war meist bronchialen Ursprungs, oat-cell Typ und klein, jedoch nicht ins Gehirn metastasiert. Ähnliches berichtet Greenfield 1934 von einem Fall mit autopsisch diagnostiziertem Mammakarzinom. Zwar sind die pathologischen Gehirnbefunde nicht sehr stark von entzündlichen Veränderungen geprägt, dennoch muß die Frage der ursächlichen Beziehung offenbleiben. Daß Viren wie z.B. das Herpes-Typ 1-Virus sowohl (Portio-)Karzinome als auch Enzephalitiden verursachen können, ist bekannt.

4.1.2 Chronisch progrediente, autopsisch nicht verifizierte Enzephalitiden

4.1.2.1 Falldarstellung mit Kommentar

4.1.2.1.1 Himmelhoch Fall 3 1970

Ein 38-jähriger Mann; in dessen Anamnese sich zahlreiche neurotische und funktional somatische Störungen ereigneten, erkrankt plötzlich mit Fieber, Kopfschmerz und Schnupfen. Eine Woche später wechseln Wahnideen mit völliger Klarheit, bleiben aber Phenothiazin- und Elektroschock-refraktär. Das EEG zeigt eine diffuse Verlangsamung. Aufgrund der sich akzentuierenden psychischen Instabilität, - nun zwischen Koma und völliger Klarheit -, muß der Patient tracheotomiert und künstlich ernährt werden. Es zeigen sich einige Grand-Mal-Anfälle, das EEG leitet die klassischen periodischen Entladungen der subakuten Einschlußkörper-Enzephalitis ab. Sehnenreflexe sind leicht gesteigert, Liquor und PEG normal. Eine Temporallappenbiopsie zeigt meningeale Rundzellinfiltrate, reaktive Mikroglia und Schwellungen der Nervenzellkerne, Kulturen auf Bakterien und Viren bleiben negativ. Nach 3 Monaten findet eine partielle Genesung statt; es bleibt aber bei Orientierungs- und Gedächtnisstörungen und ggl. Krampfanfällen. Nach 3 Jahren scheint das Gedächtnis gebessert, jedoch entwickeln sich langsam spastische Paresen und Hinterstrangausfälle an der unteren Extremität. Der Se-

rum-Masern-Titer ist mit 1:128 nicht signifikant. Gelegentliche Krampfanfälle bestehen weiter, das EEG konnte ad hoc jedoch keine pathologischen Veränderungen aufzeigen. Liquormäßig wurde die Pathologie dieses Prozesses nicht abgeklärt. Der Krankheitsverlauf ist nach 5 Jahren noch nicht beendet.

Kommentar

Wir haben es also mit einer chronisch-progressiven ZNS-Erkrankung, 3 Jahre nach subakuter (3 monatiger) Temporallappen-E'itis zu tun. Niedriger Serum-Masern-Ak-Titer und Hinterstrangbefall sprechen gegen SSPE, von der eigentlich nur jugendliche Fälle als gesichert gelten können (Zeman). Eine Multiple Sklerose nach überstandener Enzephalitis ist durchaus denkbar, wenn auch Krampfanfälle und langsame Entwicklung der Paresen dagegen sprechen. Ein Virus, der nach einem akuten Stadium seine Wirtszelle nicht verlassen hat und nach Jahren der Latenz reaktiviert, durch sein Verhalten die Nervenzellen schädigt, würde diesen Krankheitsverlauf erklären. Verglichen mit der diesbezüglichen Literatur ist die Latenz mit 3 Jahren relativ kurz, aber möglich (ter Meulen 1978).

Erwähnenswert ist das bizzare psychische Erscheinungsbild, das als paranoide Schizophrenie in einem Ortskrankenhaus diagnostiziert werden konnte. Dies scheint wenig verwunderlich, wenn man in Rechnung zieht, daß Prozesse im limbischen System z.B. Temporallappenepilepsie oder Tumore bekanntermaßen (siehe Torrey 1974) schizophrenieähnliche Symptome auslösen.

4.1.2.1.2 Himmelhoch Fall 5 1970

Ein 35-jähriger Mann entwickelt ein Anfallsleiden mit Ataxie, Apraxie und partiellen Hirnfunktionsstörungen wie Agnosie, Dyscalculie und intermittierender Sehtrübung. Beiderseits bestehen zentrale und perizentrale Skotome, leichte Reflexsteigerungen, grenzwertige Eiweißerhöhung mit leichter Pleozytose im Liquor und Ventrikeldilatation. Im 8. Krankheitsmonat gesellen sich anfallsartige EEG-Veränderungen und myoklonische Zuckungen hinzu.

Masern-, HSV- und Toxoplasmose-Serologien bleiben negativ. Eine Hirnbiopsie kann die chronische Meningoenzephalitis mit intranukleären Einschußkörpern sichern. Der weitere Verlauf ist von "vegetativer Depression", Retardierung und einem verwirrt-agitierten Zustandsbild mit auditorischen Halluzinationen geprägt, das aber gut auf Phenothiazine anspricht. Die Erkrankung ist mit mehr als 2 1/2 Jahren nicht beendet.

Kommentar

Es handelt sich um eine Masern-negative, chronisch progressive Einschußkörper-Enzephalitis mit atypischem, d.h. klinisch nicht entzündlich erscheinenden Verlauf. Trotz klinischer Ähnlichkeiten mit der SSPE (Biopsie, Myklonien), fehlt der Masern-Ak-Nachweis. In dieser über 2 Jahren andauernden Zeit schritt der Prozeß von occipital nach parietal und möglicherweise temporal in limbische Areale fort. Diesen kortikalen Störungen folgten psychische Veränderungen, die ungewöhnlich gut auf Phenothiazine ansprechen und daraufhin z.T. remittierten. Einschußkörper finden sich bekanntlich bei anderen Enzephalitiden. Hier scheint erst die Schädigung der occipitalen Rinde und später die Persönlichkeitsveränderung stattzufinden und nicht in umgekehrter Reihenfolge wie bei der SSPE. Was die neurologische Symptomatik anbelangt ähnelt dieser Fall dem von Hara 1957 geschilderten darin, daß in dem partielle Hirnfunktionsstörungen in großem Maße das klinische Bild bestimmen.

4.1.2.2 Vergleich mit den autopsisch gesicherten Fällen:

Fall 1 ist aufgrund seiner Hinterstrang-Symptomatik nicht mit in die Reihe der gesicherten Fälle einzuordnen. Auch paßt er nicht zu den Fällen 15 - 17, die auch einen akuten enzephalitischen Schub in der Anamnese hatten.

Fall 2 paßt durchaus in die Reihe der chronisch progressiven atypischen Enzephalitiden. Speziell mit Fall 9 hat er die zerebrale Teilfunktionsstörungen gemeinsam, mit allen übrigen die Ataxie und die Persönlichkeitsveränderungen.

4.2 Chronisch rezidivierende Enzephalitiden

4.2.1 Fälle mit histopathologischem Ausschluß schon klassifizierter ZNS-Erkrankungen

4.2.1.1 Falldarstellungen:

1. F.K. von Reiji Iizuka (Fall 2) 1964

Eine 5 Jahre und 4 Monate dauernde "Knötchenenzephalitis des Hirnstammes" verläuft anfangs wechselnd progredient. 2 Wochen nach einer fieberhaften Erkältung zeigt der bisher unauffällige, 36-jährige Mann fallende Sprache und Motilitätsstörung des rechten Beines. 5 Monate später Affektinkontinenz, dann eine spastische Parese der oberen Extremität. Trotz Pyramidenbahnsymptomatik an allen Extremitäten und Hirnnervenparesen zeigt der Patient bei schriftlicher Untersuchung keine Orientierungsstörung. Sensibilitätsstörungen und Faszikulationen fehlen. Der anfangs normale Liquor zeigt im Verlauf ansteigend positive Globulin-Reaktionen (Nonne-Apelt, Pandy) und eine leichte Pleozytose; die Wassermann-Reaktion bleibt negativ. Nach kompletter Zungenlähmung, Kau- und Schluckunfähigkeit und Dekubitalulzera bleibt der Verlauf fast stationär. Der Tod erfolgt nach präterminalem Fieberanstieg durch Atemlähmung.

Autopsie: auf den Hirnstamm beschränkte entzündliche Veränderungen mit perivaskulären Rundzellinfiltraten, diffuser herdförmiger Gliawucherung, typischen Mikrogliaknötchen und unregelmäßig begrenzte Nekroseherde. Die Veränderungen sind nicht ortsselektiv, betreffen graue wie weiße Substanz und führen sekundär zu Parenchymschäden und Degenerationen der absteigenden Bahnen. Die Meningen von Medulla oblongata und Rückenmark sind rundzellig infiltriert.

Kommentar:

Auffallend ist die Beschränkung der entzündlichen Veränderungen auf den Hirnstamm. Im Vordergrund standen Pyramidenbahnsyndrome sowie ausgeprägte Hirnstammsyndrome. Extrapyramidale Bewegungsstörungen, Krampfanfälle und Wesensänderungen inklusive Demenz lagen, wie auch im nächsten Fall nicht vor.

2. H.T. (Fall 3) von Reiji Iizuka 1964

Beschrieben wird ein 34 Monate langer Verlauf einer Hirnstammenzephalitis mit z.T. vollständigen Remissionen. Eine, bis auf eine Pneumonie vor 12 Jahren, unauffällige 37-jährige Hausfrau erkrankt akut an Fieber und Kopfschmerz. Seitdem tritt ein- bis zweimal pro Monat ca. 10 Tage dauernd Fieber mit Kopfschmerz und Gangstörung auf. In weiteren Fieberattacken treten Schlafsucht und Desorientiertheit, später Dysphagie und Dysarthrie auf; nach fast einem Jahr erscheinen Somnolenz und Harninkontinenz mit z.T. völligem Rückgang nach einer Woche. Die klinische Untersuchung eruiert deutliche Merkschwäche, emotionale Labilität, Sehschwäche, Paresen der Hirnnerven 7 und 3 rechts, Dysarthrie, Dysphagie, Parinaud-Syndrom, Ptosis links und eine spastische Quadruparese mit allseits gesteigerten Reflexen. Im Liquor fanden sich 128-1300/3 Zellen (30 - 60 % Segmentierte), 35 mg% Eiweiß bei erhöhten Beta- und Gammaglobulinen; Fundi o.B., WaR im Serum negativ, Erregersuche bzw. Übertragungsversuche erfolglos. Während des weiteren Verlaufs mehr oder weniger deutliche Remissionen der neurologischen Ausfälle: zeitweise konnte sich der Patient nicht im Bett aufrichten, dann sogar wieder laufen. Ein akut einsetzendes, rechtsseitiges Brown-Sequartsches Syndrom in Mamillenhöhe klingt nach 2 Monaten wieder ab. Die Bewußtseinslage schwankt zwischen fast klarer und leichter Somnolenz. Die Elementarkenntnisse sind gut erhalten. Der Patient stirbt schließlich an Atemlähmung. Anatomisch-pathologisch zeigten sich infiltrierte Meningen,

lymphozytäre Gefäßinfiltrationen, Mikrogliaknötchen und eine diffuse Entmarkung des Pyramidentraktes. Die Schädigung betraf hauptsächlich die Markscheiden. Die Nervenzellen der unteren Olive waren stark geschädigt, während die Kerne des III-, V-, und XII-Hirnnerven selbst intakt waren. Das Endhirn war in Insel- und Temporalrinde nur leicht befallen.

ad 2: Kommentar:

Gerade die Anfangsphase erinnert mit den fieberhaften, rezidivierenden Psychosyndromen an den von Shearer und Finsch 1964 geschilderten Fall. Diese Schübe dauern ebenfalls 10 Tage an, vermissen aber die successiven neurologischen Störungen und die Kombination mit Herpes simplex-Eruptionen. Abgrenzungsschwierigkeiten können sich besonders hinsichtlich der neurologischen Symptomatik und Pathologie des Morbus Behcet ergeben, da dieser auch mit akuten Schüben einer fieberhaften Enzephalomyelitis verläuft. Einerseits, da dessen spezifische Erstmanifestationen nicht ausdrücklich ausgeschlossen wurden, also übersehen worden sein könnten, andererseits die neurologische Symptomatik erster Ausdruck dieser Erkrankung sein kann (Hielscher, Lehmann 1982).

3. W.W. von H. Jakob 1961 (...)

Ein im 3. und 5. Dezernium an febriler Polyarthrit erkrankter Mann erfährt 8 Jahre nach der letzten Attacke initial Synkopen und Verwirrheitszustände, gefolgt von einem schweren exogen-psychotischen Bild mit Angstlichkeit, Ruhelosigkeit, Vergiftungswahn und intermittierender Bewußtseins-trübung. Gleichzeitig führt ein progressiver choreiformer Prozeß mit einseitiger Pyramidenbahnsymptomatik zur Invalidität. Nach zahlreichen Schwankungen in der Intensität des Krankheitsprozesses erreichte der Patient ein Stadium schwerer Demenz mit organisch bedingten Persönlichkeitsveränderungen. Während sich die choreiforme Symptomatik verstärkte,

kamen intermittierende, epileptische Anfälle und delirante Episoden hinzu. Die Liquorbefunde zeigten im Krankheitsverlauf eine ziemlich konstante Erhöhung des Albumins (280-580 mg%), der Globuline (80-110mg%) und der Zellzahl (19-51/3), jedoch war der Liquor auch manchmal normal. Wiederholte Pneumenzephalographien zeigten eine progrediente Dilatierung der gesamten Liquorräume. Der Patient starb nach 2 1/2-jährigem Verlauf im Alter von 50 Jahren. Neuropathologische Untersuchungen zeigten eine chronisch lymphozytische Meningitis und fibröse fleckige Entmarkungen besonders um Blutgefäße und fleckige fibröse Gliose. Die Hirnrinde zeigte eine Stäbchenzellgliose als Folge eines chronischen Reizzustandes. Auch fanden sich hyalin-fibrotische Veränderungen an den Gefäßen und Konvolutformationen. Es sind alle Teile des ZNS betroffen. Der Autor zieht rheumatische Enzephalitiden (Chorea minor et al.) zur histologischen Differentialdiagnose heran.

ad 3: Kommentar:

Wie im vorherigen Fall sind exogen-psychotisches Krankheitsbild und Schwanken des Bewußtseinsgrades wesentliche Kennzeichen. Die histologischen Veränderungen bestehen hauptsächlich aus fleckigen perivaskulären Entmarkungen und deuten somit Beziehungen zu den Entmarkungsenzephalitiden an. Von der diffusen Sklerose ist dieser Fall sowohl durch seine Histologie als auch seine Symptomatik klar abgrenzbar. Die Erhöhung der Albumine auf 280-580 mg% betont die degenerative Komponente dieses Falles.

4. Fall von Pillert et al. (1981)

Berichtet wird über eine abrupt einsetzende und schubweise mit partiellen Remissionen verlaufende Meningoenzephalitis bei einem 39 Jahre alten Patienten. Der erste Schub besteht aus Kopfschmerz, Schwindel, Hemipareaesthesien, als

Iridocyclitis diagnostizierten Sehstörungen, Schwäche und Reizbarkeit. Der zweite Schub bestehend aus schweren Kopfschmerzen, Erbrechen und Doppelsehen wird an seinem 14. Tag durch einen, sich später noch ausdehnenden Zoster ophthalmicus kompliziert. Der Patient erholt sich schrittweise und wird dann berufsunfähig mit den Restzuständen Apathie und Konzentrationslosigkeit. Der 3. Schub erfolgt als akuter akinetischer Mutismus mit folgender Hemiparese. Die Liquorzellzahl ist mit 49 Mononukleären/mm³ erhöht, die Ventrikel plump und dilatiert. Nach einer 20-tägigen Cortison-Therapie ist der Patient bis auf die dement-parkinsonoide Symptomatik gebessert: er bleibt desorientiert, unauffektiv und akinetisch, bei nur noch minimalem Kurzzeitgedächtnis und Konzentrationsfähigkeit ("nur mit spezieller Motivierung ist Essen, Waschen usw. möglich"). Mit 42 Jahren beginnt eine psychotische Phase mit Wutanfällen, aggressiven Verhaltensweisen und sexueller Hemmungslosigkeit. Amimie, Kleinschrittigkeit und diffuser Hypertonus werden beobachtet. Trotz gutem Allgemeinzustand verstirbt der Patient nach insgesamt 6-jährigem Verlauf an einer Pneumonie. Die Autopsie zeigt eine chronische nekrotisierende Meningoenzephalitis mit alten Erweichungsherden in Temporallappen, Putamen, Thalamus, Capsula interna sowie Kleinhirnhemisphäre. Die Histologie zeigte verdickte Meningen mit adventitiellen Gefäßinfiltrationen, perivaskuläre Entmarkungen und raktive Gliose. Im Thalamus finden sich symmetrische Nekrosen mit dilatierten Gefäßen, die der Autor als Zustand nach chronischer Entzündung hauptsächlich kleiner Gefäße betrachtet. Nervus trigeminus und Hirnstamm sind nicht betroffen, im Gegensatz zu den üblicherweise als aufsteigende Myelitis verlaufenden Zoster-Enzephalomyelitiden. Der Autor spricht jedoch von ähnlichen Läsionen in anderen Zoster-Erkrankungen.

ad 4: Kommentar:

Wir haben es hier mit einer nekrotisierenden Meningoenzephalitis zu tun, die durch schubförmigen Verlauf, Prädilektion des Thalamus und einen Zoster ophthalmicus gekennzeichnet ist. Die Art der in diesem Fall gefundenen Läsionen ist denen bei akuter Herpes simplex-Enzephalitis beschriebenen Fällen nicht unähnlich, sieht man von der hämorrhagischen Komponente ab. Schädigung der Großhirnhemisphäre und der Basalganglien sind bei Zoster-Enzephalitiden selten, jedoch beschrieben (Pilleri 1981).

4.2.2 Chronische Enzephalomyelitiden ohne autoptischen Nachweis

4.2.2.1 Falldarstellungen

1. B.F. von Bornstein 1954

Eine 49-jährige Frau erleidet in einem Zeitraum von über 19 Monaten 12 Herpes simplex Eruptionen (11 x re. gluteal, 1 x nasolabial) mit Fieber und Schüttelfrost, gefolgt von nächtlichen Krampfanfällen und kurzdauernden neurologischen Symptomen von sensiblem Charakter. Zwischen den Anfällen ist die Patientin frei von Beschwerden. Die Untersuchung ergab beidseits gesteigerte PSR, Oppenheim-Zeichen rechts, verminderte Sensibilität für Schmerz und Berührung an der rechten unteren Extremität und der linken Gesichtshälfte. Der Liquor war bis auf eine positive Pandy-Reaktion normal. Das EEG zeigt niedrige Theta-Wellen in der linken Temporalgegend.

Die strikte Kombination von Herpes simplex Eruptionen mit epileptischen Anfällen legt eine chronisch rezidivierende Herpes-Enzephalitis nahe. Der einzelne Schub entspricht nicht der üblichen Symptomatik einer akuten Herpesenzephalitis. Symptomatik und EEG-Befunde deuten auf eine kortikale Reizung und machen eine Multiple Sklerose eher unwahrschein-

lich. Wie auch bei dem 9-jährigen Jungen von Shearer und Finch 1964 mit 16 durchschnittlich 10 Tage dauernden hirnrorganischen Psychosen in 4 Jahren waren die Rezidive auf den Ort der Primärläsion beschränkt, so daß kaum weitere Symptome hinzukamen.

Herpes simplex Enzephalitiden bewirken gewöhnlich keine Antikörper-Erhöhungen (125). A.K. Schubladze 1981 berichtet von der HSV-Typ 2 Isolierung aus dem Liquor durch spezielle Kulturen in einem Fall von chron. Meningoenzephalitis. Jedoch fehlen die klinischen Angaben, außer daß die Antikörpertiter im Serum niedrig waren (1:10-20 CF) und daß eine spezielle Hyperimmun Therapie durchgeführt wurde.

2. Fall 3 Durston et al. 1970

Ein 29-jähriger Mann zeigt 3 klinisch als Enzephalomyelitis imponierende Schübe im Verlauf von 4 Jahren, beginnend mit Nachlassen der Konzentrationsfähigkeit, manueller Ungeschicklichkeit, manischen Hochstapeleien und Wesensänderungen. Kopfschmerz, Übelkeit, Apathie und Desorientierung führen zur ersten stationären Aufnahme. Der afebrile, kooperative Patient zeigt Harninkontinenz, homonyme Hemianopsie und Dyspraxie mit Astereognose in der linken Hand. Bei normalem Allgemeinbefinden, negativer WaR findet sich im Liquor eine grenzwertige Eiweißerhöhung mit relativer Vermehrung der prä-Albumine und Alpha-1-Globuline. Das EEG ist generalisiert verlangsamt, besonders über der rechten Hemisphäre, der IQ mit 63 nach Wechsler niedrig. Es tritt eine spontane Besserung ein, so daß er nach 7 Monaten wieder arbeitsfähig wird. Bei der 2. Einweisung imponieren Apathie, Mutismus, Stottern und Verhaltenstörungen. Alle Sehnenreflexe und auch die oberflächlichen BHR sind abgeschwächt. Liquor: grenzwertige Erhöhung des Gesamteiweiß mit relativer Vermehrung der Alpha-2-Globuline. Das EEG ist noch stärker verlangsamt. Unter Kortikoidtherapie stetige Besserung, jedoch bleibende

EEG-Befunde. Krampfanfall und geistige Verwirrung führen zur 3. Einweisung. Hier können hochamplitudige Wellen besonders rechts temporal abgeleitet werden. Nach Kortikoidtherapie tritt eine bisher bleibende Besserung ein.

3. Fall 6 von Durston et al. 1970

Eine 26-jährige Frau erleidet 3 Enzephalomyelitisschübe in 4 Jahren. "Infolge einer Kopfverletzung" stellen sich fluktuierende Hemiparese und rechts-faziale Hypaesthesie ein. Der Liquor ist unauffällig, Babinski-Zeichen negativ. Nach einer Woche stellen sich unter Fieber und Nackensteife schlaffe Paresen an der rechten unteren Extremität und Parästhesien im rechten Schulter-Arm-Bereich ein. Der rechte Arm ist zerebellär-ataktisch, die rechte Hand geht der Propriozeption verlustig. Es folgen Dysarthrie, Dysphagie und Reflexsteigerungen besonders der linken Körperseite. Im Liquor ist die Zellzahl mit 400 meist lymphozytären Elementen/mm³ hoch, jedoch Eiweiß und Gammaglobulinrelation normal. Im EEG werden verstreut Theta-Wellen abgeleitet. Drei Grand-mal-Anfälle und eine Pneumonie folgten. Unter ACTH-Therapie wurde eine stetige Besserung erzielt, so daß die Patientin nach 4 Monaten ohne Hilfe stehen konnte und nach 7 Monaten symptomfrei entlassen wurde. Nach einer Schnupfenerkrankung wurde sie müde, verwirrt und ataktisch. Ihr EEG war verlangsamt und zeigte langsame anfallsartige Wellen. Unter Steroidtherapie trat eine Besserung ein. Nach "urtikariellem Insektenstich" und "Depression" traten wieder Sensibilitätsstörungen und schlaffe Paresen auf. Bei gesteigerten Reflexen und Babinski-Zeichen trat ein Bläschenerythem im Dermatom C7/Th1 auf. Im EEG erscheinen vermehrt Theta-Wellen besonders links temporal. Schrittweise trat eine Besserung unter Steroidmedikation ein. Als Restzustand blieb ein gewisser Verlust der Propriozeption und eine Gliederschwäche.

4. Fall 7 von Durston et al. 1970

Sieben Schübe einer Enzephalomyelitis in weniger als 3 Jahren Verlaufszeit mit mehr oder weniger großen Remissionen bei einer 22-jährigen Frau. Zuerst erkrankt sie akut mit Fieber, Erbrechen und Leukozytose. Ihre Stimmungslage ist sehr wechselnd. Parästhesien und Paresen in den Beinen folgen. Sie erleidet einen Grand-Mal-Anfall. Liquor, PEG und WaR sind unauffällig. Das EEG zeigt Theta und Delta-Aktivität mit Prädilektion der rechten Hemisphere. Unter Prednison und neuroleptischer Therapie tritt Besserung ein. Außer geringem Erinnerungsvermögen an die Zeit der Erkrankung bestehen keine neurologischen Symptome mehr. Nach einem fieberhaftem Infekt treten erneut neurologische Störungen auf: Skotom im oberen temporalen Quadrant re., Sensibilitätsstörungen am linken Bein, Ataxie, vertikaler und horizontaler Nystagmus, gesteigerte Sehnenreflexe; linkes Auge: ebenfalls Zentralskotom; Liquor: 30 Lymphos/mm³, 60 mg% GE mit relativ erhöhten Gammaglobulinen; EEG: leichte Vermehrung der Theta-Wellen. Trotz Prednison-Therapie folgen periphere Fazialisparese und Dilatation der linken Pupille, schließlich aber eine langsame Besserung. Es folgen noch 5 weitere Rezidive.

Folgende klinische Gemeinsamkeiten bestehen:

1. Infektähnliche Symptome: Fieber (nur in Fall 2 nicht angegeben), Kopfschmerz, Übelkeit bis zum Erbrechen, Nackensteife (Fall 3), Herpes Simplex-Eruptionen in Fall 1, dermatombegrenztes Bläschenerythem in Fall 3 und Leukozytose in Fall 4. Jedoch ist das Auftreten nervöser Erscheinungen begleitet von Herpesbläschen keineswegs ein Beweis für deren ursächliche Verknüpfung. Schließlich wurden bekanntlich Herpesviren auch bei Kranken ohne neurologische oder kutane Symptomatik isoliert.

2. Die Anfallsdauer variiert zwischen 2 Tagen (Fall 1) und mehreren Monaten (Fall 2). Die Remissionen erfolgen bei Steroidmedikation oder auch spontan. Es bleiben bei kurz-dauernden Schüben keine, bei langdauernden nur leichte Rest-zustände. Die Symptomatologie ändert sich mit jedem Rezidiv nur geringgradig.

3. Neurologische Störungen erstrecken sich sowohl auf afferente als auch efferente Systeme. Sensibel finden sich Funktionsausfälle in Form von Schmerz- und Berührungsminderung, Dyspraxie, Astereognose. Reflexsteigerungen wie Verminderungen kommen vor. Fall 3 zeigte schlaffe Paresen an einem Bein, am anderen Reflexsteigerungen. Zeichen kortikaler Reizung, manifestiert als Krampfanfälle und EEG-Veränderungen, ergänzen das neurologische Bild.

4. Die psychische Symptomatik erwies sich in Fall 2 ausgeprägt psychotisch mit speziell manischem Gepräge. Jedoch sind diskrete hirnorganische Zeichen - der von Shearer und Finsch publizierte Fall kann hier als Musterbeispiel dienen - meist vorhanden. In Fall 3 erinnert das depressiv geprägte Psychosyndrom mit Bläschenerythem sehr an den von Pilleri et al. geschilderten Fall von "Zoster-Enzephalitis" und ihren limbischen Störungen.

5. Das EEG aller abgeleiteten Fälle beschrieb Dysrhythmien. Besonders Theta-Wellen korrelierten mit dem Krankheitsverlauf und zeigten bisweilen mit niedrigen, aber auch mit hohen, anfallsartigen Amplituden Prädilektion für meist temporal gelegene Hirnareale.

Die Liquorbefunde sind sehr uneinheitlich. Sie reichen von wiederholt normalen Befunden über positive Pandy-Reaktion (Fall 1), grenzwertigen Befunden mit leichter Pleozytose und relativ vermehrtem Gammaglobulin (Fall 4) bis zu einer starken Pleozytose (Fall 3). Erniedrigtes Gammaglobulin und erhöhtes Alpha-1- und später Alpha-2-Globulin harret noch schlüssiger Begründung.

Differentialdiagnose:

Infolge des relativ frühen Erscheinens neurologischer Symptome sind funktional-psychiatrische Diagnosen höchstens im Anfang zu erwägen. Aber, wie Himmelhoch et al. 1970 feststellt, "bestimmen oft die bizarren Verhaltensweisen des Patienten die diagnostische Richtung, in der dann neurologische Zeichen, obwohl notiert, fehlinterpretiert oder ignoriert werden. Zudem betont er daß, neben den oft diskreten neurologischen Befunden selbst, pathologische EEG-Befunde und die gute prämorbid Sozialisierung gute differentialdiagnostische Kriterien bieten.

Eine enzephalitische Variante der Multiplen Sklerose kann m.E. ohne histologische Klärung nicht mit letzter Sicherheit ausgeschlossen werden. Zwar sprechen Infekt-ähnliche Symptome, pathologische EEG-Ableitungen und Krampfanfälle eher dagegen, können jedoch auch bei dieser hin und wieder beobachtet werden. Gerade Vielfalt und Remissionsfreudigkeit können an deren atypisch-entzündliche Varianten denken lassen. Bauer und Argyrakis berichten dazu, daß von 68 autoptisch bestätigten Multiplen Sklerosen 11 intra vitam mit der Diagnose Enzephalomyelitis bedacht waren.

4.2.3

Zusammenfassend läßt sich zu den chronisch rezidivierenden Enzephalitiden sagen:

Der infektiologische bzw. entzündliche Charakter ist einiges deutlicher als bei den chronisch progressiven Verlaufsformen ausgeprägt. Dies mag unter anderem daran liegen, daß klinisch nur gering enzephalitisch imponierende Fälle unter der Rubrik "Multiple Sklerose" und deren mannigfaltigen Manifestationsformen ihrer Klärung entgehen. Fast immer kommt ein "grippaler Infekt" oder direkt die Symptomatik Kopfschmerz, Fieber und Erbrechen vor.

Im Liquor war bei allen 8 Fällen mindestens ein pathologischer Befund im Laufe der Erkrankung vorhanden. 3mal leichte Pleozytosen, 3mal keine und 2mal starke (400/Ly in Durston Fall 6, 128-1300 3 mit 30-60% Segmentkernigen in Iizuka Fall 3). Das Gesamteiweiß war nur 1mal erhöht, jedoch mit großem Albuminanteil (Jakob). Bei 7 normalen GE-Bestimmungen fanden sich 4mal relative Erhöhungen der Gammaglobuline und 1mal erhöhtes Alpha-1/2 bei erniedrigtem Gammaglobulin.

Das EEG wurde von den autoptisch gesicherten Fällen nicht berichtet, die anderen Fälle zeigten Theta- und Deltawellen-Befunde mit unterschiedlicher Amplitude.

Ein Pneumenzephalogramm zeigte in zwei Fällen (Jakob, Pilleri) eine Dilatation der gesamten Ventrikelräume.

Was die Ätiologie betrifft sind Virushinweise vorhanden: Herpes simplex in Fall Bornstein (wie auch bei Shearer und Finsch Kap.3), dermatombegrenztes Bläschenerythem in Fall 6 von Duston, Zoster ophthalmicus in Fall Pilleri. Jedoch bestehen auch histologische Beziehungen zu demelinisierenden und degenerativen Erkrankungen, wie im Fall Jakob, dessen Zusammenhang mit der Polyarthrititis unklar ist.

Die neurologische Symptomatik ist, bis auf Fall Iizuka 2, von hirnorganischen Psychosyndromen mit stark wechselnden Bewußtseinslagen geprägt. Die nicht autoptisch gesicherten Fälle erwecken jedoch eher den Eindruck, daß ein kortikaler Prozeß vorliegt, die anderen Fälle ließen derartige Hinweise, wie Krampfanfälle und EEG-Veränderungen vermissen. Die spezielle Symptomatologie betreffend sind diese 8 Fälle zu uneinheitlich um generelle Aussagen zu machen.

Was die Prognose anbelangt stehen den 4 letalen Ausgängen, 4 nicht-letale mit mehr oder minder geringen Restzuständen gegenüber. Jedoch dauert bei diesen Fällen die Rezidivfreiheit noch nicht lange genug, um diese als abgeschlossen betrachten zu können.

- 4.3 Herdförmige, retikulo-histiozytäre granulomatöse Enzephalitis (entzündliche Form der primären Retikuloendotheliosen des Gehirns) (r.g.E.). Unter r.g.E. versteht A. Stämmler (132) eine seltene chronisch-entzündliche Form der primären Retikuloendotheliosen des Gehirns, die ihren Ausgang vom adventitiellen Raum der Hirngefäße nimmt. Sie ist durch das Auftreten typischer Zellen charakterisiert: Lymphozyten, Plasmazellen, Makrophagen und aufgrund ihrer Struktur von Kern und Plasma als Retikulozyten klassifizierbarer Zellen (26).
- Typisch ist eine herdförmige Prozeßlokalisation und die Nähe zum Ventrikelsystem, jedoch wächst das Granulom infiltrierend im Gegensatz zu den scharf abgegrenzten Herden der MS. Bei der Körpersektion zeigen sich keine, mit dem Hirnprozeß vergleichbaren Befunde. Bei dieser granulierenden Enzephalitis müssen aufgrund histologischer Verwechselbarkeit die anderen, genau definierten granulomatösen Erkrankungen ausgeschlossen werden: Lymphogranulomatose, M. Boeck, Tuberkulom Gumma, Blastomykosen, Aktinomykosen, Listeriose, Toxoplasma-Granulome, Brucellosen und der M. Hand-Schüller-Christian. G. Wilke (1956) stellt Ähnlichkeiten mit gewissen chronischen Infektionen bei Tieren fest: ansteckende Blutarmut der Pferde (Virus Carré 1905), atypische Hühnerpest (New Castle Virus) und bei Schweinepest (Virus Schweinitz und Dorset 1904). Diese mesenchymotropen Viren der Influenza- und New Castle Gruppe konnten in 6 Fällen von Sarkoidose isoliert werden. Ebenso sind auch menschliche Infektionen mit Hühnerpest möglich. Die Frage muß offen bleiben, ob es sich nur um eine unspezifische, infektionsallergische Mitreaktion der Wandelemente von Hirngefäßen bei einer chronischen Infektion oder um ein selektiv zerebral-mesenchymotropes Virus im Rahmen einer "lymphogenen" meningo-enzephalitischen Prozeßausbreitung handelt. Die Herde befinden sich in Hirnstamm, Zwischenhirn oder Basalganglien und Großhirnhemisphären, selten

auch multilokulär. Sie verläuft subakut und chronisch, eher schubförmig, wobei Remissionen vorkommen können. Aus dem Schrifttum stehen bisher 32 Fälle zur Verfügung, wobei im Rahmen dieser Arbeit das Hauptaugenmerk auf die 10 chronischen Fälle gelegt werden soll. Das klinische Erscheinungsbild und die Verlaufsdauer hängt stark von der Lokalisation der entzündlichen Veränderungen ab, geht von einem Monat bis zu 11 Jahren, tritt auf im Alter von 11 bis 61 Jahren mit dem Gipfel im 5. und 6. Dezennium und läßt das männliche Geschlecht doppelt so häufig erkranken. Da die histopathologische Untersuchung für die Diagnose bisher unerlässlich ist, sind weder Spontanheilungen noch erfolgreiche Therapien bekannt.

1. Falldarstellung (14)

Ein 35-jähriger Mann leidet unter Fersenschmerzen und Gehschwierigkeiten. Psychopathologisch lautete die Diagnose hypomanisches Syndrom mit querulierenden Tendenzen. Bald darauf erleidet er zwei Krisen mit Schmerzen in Kopf, linkem Arm und Bein; zusätzlich werden Sprachschwierigkeiten angegeben. Liquor: 18/3 Zellen, 38mg% Gesamteiweiß. Nach 5 Monaten erfolgt eine stationäre Aufnahme aufgrund organischer Wesensänderung, Ataxie und Reflexsteigerung links. Die neurologischen Ausfälle gehen gut zurück, jedoch verstärken sich die psychischen Störungen bis zu einem "prädementiellen" Zustand. Nach 2,5 Jahren erleidet er eine Krise mit mehreren Hirnnervenausfällen (Schluckstörung, Strabismus, Fazialis-Parese li.); Babinski links positiv. Es folgen weitere Krankheitsschübe bis hin zu einem schweren bulbären Syndrom und Tod nach 3,5-jährigem Verlauf. Prozeßausbreitung: Medulla oblongata, Pons, Mesenzephalon, Diencephalon.

Kommentar

Die r.g.E. des Hirnstamms führt im allgemeinen frühzeitig zu neurologischen Ausfällen. Frühsymptome scheinen Kopfschmerzen, allgemeines Krankheitsgefühl und Leistungsminderung zu sein, was bei diesem 35-Jährigen sich als "hypomanisches

Syndrom" akzentuiert hat. Bei r.g.E. des Hirnstamms kommt es meist frühzeitig zu neurologischen Ausfällen. Bezeichnend ist der Beginn mit einseitigen nukleären Hirnnervenlähmungen (Fälle H.H./K.N./P.H. von A. Stammler (132), E.K. von Kucsko 1955 (77), Fall 1 von Wilke 1950 (153), Fall 2 von Bignami 1961, besonders von seiten des 3., 5., 7. und 8. Hirnnerven. Neben weiteren, meist zuerst homolateralen nukleären Ausfällen weisen spastische Hemiparesen und Hemihypästhesien im weiteren Krankheitsverlauf auf eine Strangbeteiligung hin. Eine Stauungspapille kam nur in einem Fall (153) vor, in zwei Fällen ein Hydrozephalus internus, aber Hirndruckscheinungen spielen praktisch keine Rolle. Psychische Veränderungen nach Art der Organischen Wesensänderung mit Affektstörungen, Kritikschwäche, Antriebsstörungen und mnestischen Ausfällen werden beobachtet. In Spätstadien kommt es schließlich zu Bewußtseinsstörungen. Bei der Hirnstamm-Lokalisation ist der Verlauf meist nur 3 bis 10 Monate, jedoch wird (14) von einem 3,5-jährigem Verlauf mit vorübergehenden Stillständen und Remissionen berichtet. Der Tod erfolgt schließlich durch zentrale Atem- und Kreislaufstörung oder schon vorher durch interkurrierende Infekte.

2. Falldarstellung: M.K. (132)

Die 49-jährige Frau klagt seit einem Sturz auf den Hinterkopf über starke Kopfschmerzen; zudem besteht ein erhebliches Durstgefühl mit täglichen Trinkmengen von 18 - 25 l. Der Diabetes insipidus ließ sich mit Pitressin-Schnupfpulver behandeln, die in den folgenden Jahren zunehmende Körperschwäche nicht. Nach fast 11-jährigem Krankheitsverlauf wurde die kachektische Patientin mit einer frischen Bronchopneumonie und Herzinsuffizienz stationär aufgenommen und erlag an einem Kreislaufversagen. Prozeßausbreitung: Hypothalamus.

3. Fallvorstellung: F.D. (132)

Ein 56-jähriger Mann, der seit einem Jahr an Kopfschmerzen, Schwindel, Bluthochdruck und starkem Durstgefühl litt, wurde wegen einer "abnormen Erlebnisreaktion" mit ängstlich-depres-

sivem Verstimmungszustand stationär behandelt. Zusätzlich bestand eine mit Hypophysenextrakt nicht beherrschbare Polydipsie von täglich über 10 l. Nach vorübergehender Besserung der "Dipsomanie" und des psychischen Befundes unter Psychotherapie treten jedoch zunehmende Antrieb- und Kontaktstörung und ausgesprochene Schläfrigkeit, später flüchtige Verwirrheitszustände ein.

Nach 3-jährigen Krankheitsverlauf lautet der klinische Befund: femininer Behaarungstyp, Amimie, Parspastik, EEG und Fundus o.B., Liquor: 125/3 Zellen, GE 60 mg%; PEG: leichter symmetrischer Hydrozephalus. Bei Verschlechterung des Allgemeinzustandes stellt sich eine spastische Hemiparese ein. Nach zunehmender Bewußtseinstörung erfolgt der Exitus letalis. Prozeßausbreitung: Hypothalamus.

4. Fall: E.K. (78)

Die ersten Krankheitssymptome bei der 22-jährigen Frau waren: Amenorrhoe, Gewichtszunahme, Müdigkeit, Polydipsie und Polyurie. Nach 3-jährigem Krankheitsverlauf wurde die Patientin mit leichter Nackensteife stationär aufgenommen: Amimie, keine aktive Bewegung der Extremitäten, fehlende Sehnenreflexe, BKS 124/142, Liquor: 41/3 Zellen, GE 230 mg%, Röntgen-Schädel: unscharfe Konfiguration des Dorsum sellae und der Klinoidfortsätze. Nach zunehmender Bewußtseinstörung tritt der Tod ein. Prozeßausdehnung: Zwischenhirn und Neurohypophyse.

5. Fall: L.P. (47)

Erstsymptome bei der 35-jährigen Frau waren plötzliches Auftreten von Polydipsie, Polyurie und Ausbleiben der Menses. In den folgenden Jahren Gedächtnisschwäche und Gewichtszunahme. 4 Jahre nach Beginn erst traten Kopfschmerzen, Schmerzen in Beinen, zentrale Hyperthermie und zunehmende Bewußtseinstörung auf. Besserung nach einer Hypophysen- und Zwischenhirnimplantation. Nach 5-jährigem Krankheitsverlauf stirbt die schlafsuchtige, benommene und leicht nackensteife Patientin nach präterminaler Gewichtsabnahme. Prozeßausbreitung: Hypothalamus.

6. Fall: C.Ch. (81)

Der 15-jährige Knabe fällt bei einer schulmedizinischen Kontrolle durch eine Proteinurie mit erhöhtem ASL-Titer auf. Kurz nach einer stationären Aufnahme wegen schlechten Allgemeinzustandes fällt der Mutter eine nächtliche Polydipsie und Polyurie auf. Erst 3 Jahre später führt sein schlechter körperlicher Allgemeinzustand zu Verifizierung eines Diabetes insipidus, der auf Pitressin anspricht. Mit 20 Jahren fällt ein rapider Gewichtsverlust auf, der unter der Diagnose "Anorexia nervosa" mit MAO-Hemmern vorübergehend rückgängig gemacht werden kann. Ausbleibende sexuelle Aktivität und kürzliche Visusverschlechterung führen zu eingehender Diagnostik: Motorik, Reflexstatus und Sensibilität normal, fehlende altersentsprechende Reifezeichen mit einer Schambehaarung vom femininen Typ; temporale Hemianopsie rechts, links nur noch grobe Handbewegungen wahrnehmbar; Liquor: 144 Zellen/mm³ (88 % Lympho), GE 190 mg%, Glukose 41 mg%, massive Gammaglobulinerhöhung; EEG: normale Grundaktivität, vermischt mit Deltawellen und diffuse Theta-Dysrhythmie; Hirnszintigraphie: unscharfe Hyperaktivitätszone oberhalb der Sellaregion; PEG: Luft passiert nicht den Aquädukt; Arteriographie: tumorartige Masse im supra- und retrosellären Bereich mit Deformierung des 3. Ventrikels; es stellen sich weiterhin die labormäßigen Parameter des Diabetes insipidus und des Gonadotropinmangels. Die Verdachtsdiagnose eines ektopen, epiphysären Tumors wird gestellt. Aufgrund des entzündlichen Liquorbefundes zieht man auch ein Granulom, eventuell eine Sarkoidose in Erwägung. Nach einer wenig effektiven Telekobalt-Therapie verstirbt der Patient nach Heimurlaub an den Folgen eines ADH-Mangels-Komas. Die Verlaufsdauer beträgt insgesamt 7 Jahre. Prozeßlokalisation: Hypothalamus, Infundibulum, Chiasma optikum, vordere Kommissur und leicht entzündliche Veränderungen in den Marklagern von Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm.

7. Fall: S. von J. Quandt 1951

Eine 47 Jahre alte Frau litt seit 5 Jahren unter zunehmenden Kopfschmerzen. Seit dem 46. Lebensjahr sistieren die Menses. Bald darauf begann sie unter heftigem Durstgefühl zu leiden. Dazu kam starkes Schlafbedürfnis und anhaltende Appetitlosigkeit. 2 Monate vor dem Tode veränderte sie sich psychisch zunehmend, wurde vergeßlich und bot zeitweilig ein amentielles Zustandsbild. Während der stationären Beobachtung, die erst 14 Tage vor dem Tod erfolgte, war sie somnolent. Der Blutdruck betrug 80/60 mmHG. Die neurologische Untersuchung ergab ausgeprägten Meningismus und leichte spastische Parese des rechten Armes. Es bestand keine Stauungspapille. Im Blutbild fand sich eine Leukozytose mit Linksverschiebung. BKS 90/119. Die erste Lumbalpunktion ergab 1480/3 Zellen, das GE 1,56 %. Wa.R. war im Blut und Liquor negativ. Eine nochmalige Liquorpunktion neun Tage später ergab nur noch 95/3 Zellen. Unter den Zeichen zunehmender Kreislaufschwäche kam die Patientin ad exitum. Prozeßausbreitung: Hypothalamus bis zum Mittelhirn.

Kommentar

Bei der r.g.E. des Zwischenhirns stehen Ausfallerscheinungen von Seiten des hypothalamisch-hypophysären Systems im Vordergrund. Neben den schon genannten Frühsymptomen Kopfschmerz - hier nicht so ausgeprägt -, allgemeines Krankheitsgefühl und Leistungsminderung sind Amenorrhoe oder Impotenz häufigste Erscheinungen. Ebenfalls erwähnt werden Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus (Ayala 1934, O. Gagel 1941), Gewichtszunahme bzw. Kachexie und Marasmus. Häufig treten frühzeitig psychische Veränderungen auf, die mitunter schon vor den neurologischen Störungen zur Invalidisierung führen. Die Kranken werden nörgelig, stumpf-apatthisch, seltener euphorisch, distanzlos und anhemmt. So wurde der Patient F.D. (132) auf eine abnorme Erlebnisreaktion mit ängstlich-depressivem Verstimmungszustand und Polydipsie psychotherapeutisch behandelt und erfuhr sogar eine Besserung der "Dipsomanie" und des psychischen Befundes. Diese sogenann-

ten Besserungen gehören ebenso wie die Stillstände zu den natürlichen Verlaufsvariationen der r.g.E.. Vornehmlich mnestiche Ausfälle nach Art eines Korsakow-Syndroms beschrieben R. Brouwer (20), J. Quandt (112), aber auch produktive Psychosen mit Halluzinationen von M.G. Ayala (7). Neurologische Herdzeichen treten erst auf, wenn die Entzündung die Stammganglien und die innere Kapsel erreicht oder sich ins Mittelhirn ausbreitet. So kommt es in der Folge zu hemi-, para- oder tetraspastischen Lähmungen, Sensibilitätsstörungen, Augenmuskellähmungen, Blickparesen und Visuseinschränkungen. Eine Stauungspapille fehlt meist bei diesem Entzündungssitz, hingegen wird Nackensteifigkeit mehrfach beschrieben: J. Quandt (112), O. Gagei 1941, Kucsco (77), M.G. Ayala (7) sah bei einem Patienten mehrere epileptische Anfälle. Pneumenzephalographisch erfaßte A. Stammler bei einer seiner Patienten einen mäßigen Hydrozephalus, Den Hartog eine tumorverdächtige Vorwölbung in den 3. Ventrikel (56), bei Laterre et al. (81) zeigte erst die Arteriographie den tumorartigen Prozeß.

8. Falldarstellung: K.C. von Brucher und Matthys 1961

Eine 48 Jahre alte Frau erliegt einem 9 Jahre langen, langsam progressivem Krankheitsprozeß mit partiellen Remissionen, der sich durch psychische Alterationen vom neurotischen, später vom dementiellen Charakter und folgenden neurologischen Störungen auszeichnet: transiente Parästhesie der linken Körperhälfte zu Beginn, blitzartige Krämpfe der rechten Augenlieder und leichtes rechtsseitiges Pyramidenbahnsyndrom nach 7 Jahren; nach fast 9 Jahren Geh- und Steh-unfähigkeit mit Babinski-Zeichen links. Die Patientin blieb fieberfrei. Labormäßig bestand eine hypochrome Anämie, leicht erhöhte Blutsenkung und präterminal ein leicht erhöhtes Liquor-Eiweiß (56 mg%). Das EEG zeigte eine diffuse Dysrhythmie in der rechten fronto-temporalen Region. Ein 10 Tage anhaltendes Koma führte zum Exitus letalis. Prozeßausbreitung: Linsen- und Schwanzkern, Thalamus und Capsula interna vor allem der rechten Seite.

9. Falldarstellung: H. Sch. (132)

Ein 55 Jahre alter Mann ohne besondere Vorerkrankungen fällt auf durch Nachlassen der Arbeitsleistung, sonderbare Handlungen wie Reden und zunehmende Verwarlosung. Diese ausgeprägten psychischen Veränderungen führen innerhalb von 4 Jahren zur Invalidisierung: "der Patient dachte nur noch an Essen und Rauchen"; er zeigte Orientierungsstörungen. Erst nach über 5 Krankheitsjahren wird über neurologische Störungen berichtet: verwaschene Sprache, kleinschrittiger Gang, leichte spastische Hemiparese rechts, Mydriasis rechts, gelegentlich choreatisch-athetotische Bewegungsstörungen. Er ist hochgradig antriebsgestört, kaum kontaktfähig und schwerbesinnlich. Liquor: 78/3 Zellen, MR-Linksausfall. Keine Stauungspapille, PEG: Hydrozephalus internus et externus, Angiographie o.B. In den letzten Monaten zeigt er schließlich eine schwere organische Wesensänderung, geradezu "tierisches Verhalten" beim Essen und eine jetzt ständige choreatische Bewegungsunruhe. Akut fieberhafter Exitus letalis nach insgesamt 6-jähriger Verlaufsdauer. Prozeßausbreitung: baso-laterales Stirnhirn, Balkenknie und vordere Stammganglien der rechten Seite.

10. Falldarstellung: Fall 2 Wünscher et al. 1962

Ein 56-jähriger Mann leidet an heftigen Kopfschmerzen. Im Jahr darauf stürzt er im "Schwindelanfall" mit folgender Lähmung des linken Arms und heiserer Sprache: 33/3 Zellen, GE 100 mg%, MR tiefe Mittelzacke; PEG: Ventrikelverlagerung nach rechts, Angiographie: Hirntumor links, EEG: temporaler Herd rechts. Es erfolgte eine Operation wegen Tumorverdachts, danach spastische Hemiparese links und erhebliche psychische Veränderungen. In den folgenden 4 Jahren mehrfach stationäre Behandlung wegen zunehmender psychischer Veränderungen und neurologischer Symptome. Mit einer Anosmie links, Hypästhesie links facial und der postoperativen spastischen Hemiparese links verstirbt der Patient nach insgesamt 7-jährigem Verlauf an Pneumonie und Kreislaufversagen. Prozeßausbreitung: Frontoparietal links, übergreifend auf die Stammganglien und den Balken ins rechte Parietalhirn.

Kommentar

Die r.g.E. der Großhirnhemisphären und Stammganglien zeigt eine recht wechselnde klinische Symptomatik, wie fast alle sich in diesen Regionen ausbreitende Prozesse. Die Diagnose Hirntumor wird bei langsamen Fortschreiten der Teilleistungsstörungen sowie beim Nachweis eines raumfordernden Prozesses nicht zu vermeiden sein. Im Angiogramm zeigten sich oft deutliche Gefäßverdrängungen, sogar pathologische Gefäße stellten sich im "Tumorbereich" dar (Fall M.T. von A. Stammler (1965). Ein Patient, I.L. (132) bot eine beidseitige Stauungspapille und eine 4 - 5-fache Erweiterung eines Seitenventrikels, ebenso der Patient J.W. (132) wie auch Fall 1 von Wünscher et al. (158) und die Fälle 1 und 2 von Wilke (152). Die Krankheit beginnt hier meist mit Kopfschmerz, Nachlassen der Leistungsfähigkeit, Schwindel und Wesensänderungen, wobei gerade hier der Kopfschmerz sehr ausgeprägt sein kann. Eine leichte Nackensteife ist möglich, kommt aber meist erst im weiteren Krankheitsverlauf. Die neurologischen Symptome, je nach Lokalisation meist spastische Hemiparesen und Hemiparästhesien, zentrale Hirnnervenausfälle, Teilleistungsstörungen wie Astasie, Abasie, Wortfindungsstörungen, Anosmie und Gedächtnisstörungen treten meist später hinzu, können aber auch, wie Fall K.B. (132) mit fronto-parietaler Ausdehnung oberhalb des Balkens zeigt, einzige Symptome sein.

Eine r.g.E. mit multilokulären Herden kommt vor: Fall 3 (158) Fall I.P/A.L. (132), jedoch ist die Verlaufsdauer mit 2 bis 8 Monaten deutlich kürzer. Neben den schon genannten neurasthenischen Allgemeinsymptomen bestimmt hier der multilokuläre Sitz das Krankheitsbild. Meist wird die Diagnose "Hirnmetastasen" gestellt, wenn zu den langsam fortschreitenden Lähmungen noch Krampfanfälle hinzutreten, jedoch scheinen sogar weitgehende Rückbildungen dieser Ausfälle möglich zu sein, wie Fall A.L. (132) zeigt.

Allgemeinbefunde:

Erhöhte BKS kommen vor, manchmal auch Leukozytosen, fehlen aber auch in mindestens ebenso vielen Fällen. Die übrigen körperlichen Befunde sind im allgemeinen normal.

Liquor: Es finden sich Zellvermehrungen, meist der Lymphozyten, bis 150/3, nur bei den Beobachtungen von Wünscher et al. 1962 Falls 1 (158) mit 322/3, bei J. Quandt (112) mit 1480/3 und Laterre et al. (81) mit 384/mm³ fanden sich höhere Werte. Ein Drittel aller Befunde jedoch ist normal. Beim Gesamteiweiß treten Erhöhungen bis 259 mg% auf, bei den Kolloid-Reaktionen werden leichte bis tiefe links- und häufiger mittelständige Ausfälle beschrieben, Laterre et al. (81) konnten die massive Gamma-Globulin-Erhöhung elektrophoretisch bestimmen. Der Liquorzucker bewegt sich im mittleren bis unteren Normbereich, nur einmal war er massiv erniedrigt (132). Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Liquorveränderungen bei einem Drittel der Untersuchungen vermißt werden; unabhängig von Prozeßlokalisation und Stadium sind, die Wahrscheinlichkeit aber wächst diese bei mehrfacher Untersuchung zu erfassen.

EEG: Bei Lokalisation in Stammganglien und Großhirnhemisphären finden sich häufiger EEG-Veränderungen: so sahen J. Brucher et al. (21) bei ihrem Fall zu Krankheitsbeginn nur eine leichte diffuse Dysrhythmie, später aber einen temporalen Herdbefund. Häufiger sind ausgeprägte Delta-Wellen-Herde und Theta-Dysrhythmien: W.Wünscher et al. 1962 (158), A. Stammier et al. 1965, Fall J.W., M.T., B.L., (132) Laterre et al. 1969 (81), jedoch registrierten A. Stammler et al. (132) in 15 Hirnstromkurven "keine Krampfpotentiale wie sonst bei enzephalitischen Prozessen". Dem entspricht ein seltenes Auftreten von hirnorganischen Anfällen: Jackson-Anfälle bei Fall 3 von G. Wilke (153) 1950, finaler Status epileptikus bei M.T. von A. Stammler 1965 (132), was darauf beruhen mag, daß die r.g.E. nur selten bis in die Hirnrinde reicht.

Röntgendiagnostik: Die einfachen Schädelaufnahmen haben nur in zwei Fällen mit sekundärer Sellaveränderung Hinweise erbracht: L. Kucsko et al. 1952, Fall J.L. von A. Stammler 1965 (132). Bei der Pneumenzephalographie zeigt sich meist ein leichter Hydrozephalus, G. Wilke 1950 () sah bei Fall 1 eine bogige Verwölbung und Verlegung des Aquädukt, J.C. den Hartog et.al. (56) eine Tumorwölbung in den 3. Ventrikel, A. Stammler im Fall M.T. (132) eine Verlagerung und Vergrößerung eines Seitenventrikels. Zweimal sah A. Stammler (132) bei der Angiographie Massenverschiebungen und pathologische Gefäßabbrüche (Fall B.L. und J.W.). Laterre et al. (81) konnten bei ihrem Patienten hirnszintigraphisch eine vage umschriebene Hyperaktivität oberhalb der Sellaregion nachweisen.

Differentialdiagnose: Bei der r.g.E. des Hirnstamms wird vor allem zu Krankheitsbeginn an die Multiple Sklerose gedacht, besonders wenn isolierte Hirnnerven-Ausfälle von leicht entzündlichem Liquor und vorübergehende Besserung begleitet werden. Die weitere Prozeßausdehnung legt die Diagnose eines ventrikelnahen Tumors, z.B. Ependymom, Spongioblastom oder eines Kleinhirnbrückenwinkelneoplasmas nahe. Normale serologische und allgemeine Befunde sollten Gumma, Tuberkulom, M. Boeck, Lipoidgranulomatose sowie eine Lymphogranulomatose ausschließen, da die granulomatöse Enzephalitis nicht selten mehr ein unspezifischer Prozeß ist, welcher histologisch oft keinen Rückschluß auf einen bestimmten Erreger zuläßt (154). Nach Angaben von H. Pette et al. 1953 können allerdings Granulomatosen wie etwa der M. Boeck oder nach D. Müller 1963 auch die Lipoidgranulomatose ihren primären Ausgang im ZNS haben.

Die r.g.E. diencephaler Lokalisation verleitet oft zu Diagnosen des psychiatrischen Formenkreises: "hysterische Reaktion", psychogene Polydipsie und Impotenz. Erst ausgeprägte hypophysär-hypothalamische Störungen, deutliche Wesensänderungen und Bewußtseinstörungen weisen auf den organischen

Prozeß hin. Außer an das Kranio-pharyngeom wurde dann vor allem an umschriebene Granulome gedacht, als deren Prädispositionsorte Sella und Hypothalamus hinreichend bekannt sind (104). G. Wilke (154) beobachtet sogar die gleichen Ausbreitungsformen mit protrahierten Verläufen bis zu mehreren Jahren bei den Blastomykosen (Torulose, Coccidiose, Moniliasis, Histoplasmose).

Im Bereich der Großhirnhemisphären wurde bei der r.g.E. aufgrund von Symptomatik und Herdbefund in EEG, PEG und Angiographie fast immer die Diagnose Hirntumor gestellt. Ein leicht entzündlicher Liquor, der bei zerebralen Neoplasien nicht ganz selten ist, kann oft nicht weiterweisen. Allenfalls müssen bei einer stärkeren Pleozytose chronische Hirnabszesse, vor allem die der Aktinomykose berücksichtigt werden (131). Bei fehlenden Massenverschiebungen aber Hydrozephalus internus et externus müssen hirnatrophische Prozesse und auch mal die diffuse Sklerose in Betracht gezogen werden.

Anschließend läßt sich sagen, daß trotz Kenntnis der Variationsbreite von Symptomatik und Verlauf die Diagnose kaum jemals klinisch zu stellen sein wird.

4.4 Chronische Enzephalitis in Kombination mit einem Neoplasma

Henson et al. (1954) beschrieben 2 Patienten mit Karzinom und dem klinischen Bild einer Hirnstamm- und Rückenmarkschädigung. Sie fanden diese Gebiete bei der Autopsie entzündlich verändert. Greenfield (1934) veröffentlichte ähnliche Fälle unter dem Titel "subakute cerebelläre Degeneration". Die offensichtlich entzündlichen Befunde interpretierte er jedoch als Folgen einer degenerativen Ätiologie. In weiteren Publikationen (Brain und Henson 1958, Russel 1961, Henson et al. 1965 und Corsellis et al. 1968) wurde eine entzündliche Genese propagiert und eine neue Klassifikation vorgeschlagen: Enzephalomyelitis bei Karzinomerkkrankung. Aus der Vielzahl dieser meist subakut verlaufenden Erkrankung des älteren Erwachsenen habe ich 2 Fälle mit chronischen Verlaufsformen ungefähr 2-jähriger Dauer ausgesucht:

1. Falldarstellung: Fall 1 von Corsellis et al. 1968

Ein 60-jähriger Mann, ohne neurologische Auffälligkeiten in der Anamnese erleidet plötzlich Krampfanfälle und Wochen darauf einen bleibenden Verlust des Kurzzeitgedächtnisses. Vorausgingen allgemeine Schwäche, Krankheitsgefühl und ein massiver Gewichtsverlust. Die allgemeine Untersuchung erbrachte außer einer BKS von 45mm/1. Stunde und ggl. erhöhten Temperaturen keine Auffälligkeiten. Die Reflexe der linken Körperhälfte waren abgeschwächt, ein Babinski-Zeichen fraglich positiv, der Liquor normal. In einer der folgenden Wochen tritt eine retrograde Amnesie auf, anfangs 8 Wochen, später schließlich mehr als 3 Jahre umfassend. Der Liquor zeigt nun eine leichte paretische Kolloid-Kurve, das EEG über temporalen Arealen der rechten Hemisphäre eine Verlangsamung auf 2 - 5c/sec. und einen "spike" in weiter hinten gelegenen Arealen. Nach 14 Monaten ist eine verwaschene Sprache erkennbar, der Liquor jedoch völlig normal. Das EEG zeigt nun beiderseits über den hinteren Arealen, rechts mehr als links höheramplitudige, periodische Entladungen, die sich mittels Photostimulation in den hinteren Tempo-

ralregionen verstärken ließen. Der leicht desorientierte Patient kann Ereignisse nur noch eine Minute lang im Gedächtnis behalten. Ansonsten sind Intelligenz und Persönlichkeit unbeeinträchtigt. Der Patient wird bis auf das präiktale Grimassieren bewegungsunfähig und verstirbt nach nahezu 2-jährigem Krankheitsverlauf. Bei der Autopsie wird ein vergrößerter, derber Lymphknoten im Mediastinum entdeckt, histologisch ein Bronchialkarzinom vom oat-cell Typ Primärtumor und andere Metastasen waren nicht auffindbar, das Gehirn war jedoch frei von neoplastischen Zellen. Histologisch zeigte sich eine Meningoenzephalitis mit den Kennzeichen Nervenzellverlust, Astrozytenproliferation mit fibröser Gliose, Glia-knötchen und perivaskuläre Lymphozyteninfiltrate. Der Schwerpunkt lag in Insel- und Temporallappen mit dessen medialen und kaudalen Anteilen. Das Zwischenhirn beteiligte sich mit Corpora mamillaria und Stammganglien, der Hirnstamm mit Pons, Medulla oblongata und hinterer Olive. In der substantia nigra bestand kein definitiver Nervenzellverlust, das Kleinhirn war frei.

2. Fall 2 von Corsellis et al 1968

Ein 50-jähriger Mann litt seit Monaten an Depression und Ruhelosigkeit. Bei der Untersuchung war er desorientiert, verwirrt und reizbar. Das Kurzzeitgedächtnis scheint geschädigt, die Sehnenreflexe abgeschwächt. Nach einer Woche bekam er eine lobuläre Pneumonie rechts. Der Liquor war bis auf eine grenzwertig pathologische Kolloidkurve normal. Pleuraerguß und Dyspnoe führten zur Entfernung eines undifferenzierten Karzinoms im linken Unterlappen. Es trat jedoch in der postoperativen Zeit keine Änderung des psychischen Zustandes ein, sondern sogar eine Verschlechterung der distalen Muskelatrophien. Zudem bestand Nystagmus, Dysarthrie und Schwäche mit Inkoordination aller Extremitäten. EEG-Ableitungen zeigten eine generalisierte Verlangsamung mit bilateralen synchronen und langsamen Wellen, später eine mehr unregelmäßige Hintergrundaktivität auch mit höheren Amplituden über der linken Hemisphäre. Nach 2-jährigem Verlauf starb der Patient an Lungenembolie, Bronchopneumonie und "karzinomatöser Neuromyopathie". Die Au-

topsie konnte kein malignes Gewebe sicherstellen: Thorax und ZNS waren frei von neoplastischen Zellen. Die pathologischen Alterationen des ZNS waren weniger ausgeprägt als im ersten Fall, entsprachen sich jedoch in deren Qualität. Eine histologische Aufarbeitung des RM unterblieb wie auch im ersten Fall.

Erste Krankheitssymptome gehen meist von der zugrundeliegenden neoplastischen Erkrankung aus. Sie umfassen Abgeschlagenheit, Appetitlosigkeit und Gewichtsverlust. Rheologisch ist oft nur eine leichte BKS-Erhöhung festzustellen. Der Tumor in Fall 1 war, wie auch von anderen Fällen in der Literatur berichtet wurde, intra vitam nicht zu diagnostizieren. Im allgemeinen ist er bronchialen Ursprungs klein und vom oat-cell Typ. In Fall 2 war nur der Primärtumor, in Fall 1 nur die Metastase auffindbar. Auch Mamma-Tumoren (Greenfield 1934, Henson et al. 1954) und ein Adenokarzinom des Corpus uteri wurden als begleitende Neoplasmen beschrieben.

Fall 1 fällt hauptsächlich durch Schäden des limbischen Systems (Desorientierung, Gedächtnisstörung, retrograde Amnesie) und Krampfanfällen auf, während Intelligenz und Persönlichkeit (Stirnhirnfunktionen!) unbeeinträchtigt scheinen.

In Fall 2 waren Symptome von Seiten des limbischen Systems ebenso wie bulbäre (Nystagmus, Dysarthrie, Inkoordination) und myelitische Symptome (spinale Muskelatrophien, Reflexabschwächungen) vorhanden. Hinweise für eine Ganglioradikulitis, wie sie in der Literatur häufig beschrieben wird, fehlten in beiden Fällen.

Folgende Syndrome konnten den entzündlichen Läsionen des Nervensystems zugeordnet werden.

- I. Limbische Enzephalitis
- II. Hirnstammenzephalitis
- III. Myelitis anterior
- IV. Ganglioradikulitis

Wie jedoch aus der Tabelle ersichtlich ist, kommt es nicht in jedem Fall zu einer klinischen Manifestation. Auf der anderen Seite treten wie bei vielen Tumoren Persönlichkeitsveränderungen auf, die nicht mit den entzündlichen Läsionen korrelieren.

Der Verlauf sowohl der entzündlichen Muskelatrophie als auch der psychischen Veränderungen erweist sich als unabhängig von der Tumorentfernung, was eher gegen eine "paraneoplastische Enzephalomyopathie" spricht. Darüber hinaus bestehen entzündliche Veränderungen auch an Orten, wo keine degenerativen Läsionen vorausgegangen sind. Eigenständiger, also Tumor-unabhängiger Verlauf und die eigenständige, von Degeneration unabhängige Entzündungshistologie sprechen für einen assoziierten und nicht-paraneoplastischen Prozeß.

Liquor-Untersuchungen zeigen nach initial erhöhtem Gesamteiweiß später oft nur grenzwertige oder normale Werte. Gamma-globulin-Reaktionen sind häufig vorhanden. Leichte Pleozytosen sind die Regel.

Das EEG zeigt im allgemeinen unspezifische Dysrhythmien, manchmal auch potentielle Anfallsentladungen.

Bei den 4 Fällen von Croft et al. 1967 konnten Antikörper gegen Hirngewebe nachgewiesen werden, zweimal sogar im Liquor. Die Pathogenese auch dieser Fälle ist ungeklärt. Es werden jedoch die Möglichkeiten primär immunologischer Störungen bzw. eine Virusinfektion mit sekundärer Antikörperproduktion diskutiert.

Die letztgenannten Punkte sprechen m.E. mehr für einen eigenständigen zwar assoziierten, entzündlichen Prozeß als für ein paraneoplastisches Syndrom.

Diese Schlußfolgerungen mögen auf den ersten Blick durch die Arbeit von Henson et al. 1965 entkräftet werden. Diese fanden nämlich bei 10 untersuchten Patienten mit Bronchialkarzinom ohne neurologische Symptomatik entzündliche Veränderungen in Hirnstamm und Rückenmark, in 4 Fällen sogar bis in limbische Strukturen des Großhirns. Diese Veränderungen waren nur leicht und konnten wahrscheinlich nur deshalb nicht zur klinischen Manifestationen durchdringen. Bronchialkarzinome und chronische Enzephalitis scheinen somit ähnliche immunologische und epidemiologische Ansätze zu haben. Immunologischerseits ist die Involvierung von Viren in die Tumorgenese bekannt. Neben den bekannten EBV-Tumoren sind mittlerweile auch Beziehungen zwischen Herpesviren zu Zervixkarzinomen bekannt. Die entzündliche Prädilektion von Herpesviren für RM, Hirnstamm und limbische Strukturen ist hinreichend bekannt, jedoch, was bisher nachgewiesene Fälle anbelangt - nur mit akuten Verlaufsformen.

Tabelle VIII: Chronische Enzephalitis bei neoplastischer Grunderkrankung

Fälle:	Geschlecht	Alter	Dauer der neurologischen Symptomatik	Sitz des Karzinoms	Liquor	entz. Läsionen Cerebrum	Hirnstamm	RM	Hinterwurzel	Klinische Symptomatik Cerebrum	Hirnstamm	Vorderhorn	Sensible Ganglien	Sonstiges
Corseilliss et al. 1968														
Fall 1	m	60	24	Bro	Koll	++	++	++	o	++	++	(+)	++	
Fall 2	m	50	24	Bro	Koll	++	++	++	o	++	++	++	++	
Fall 3	f	80	12	Bro	o	+	+	+	o	+	+	+	+	
Croft et al. 1967														
Fall 1	f	56	20	Bro	60mg%	-	++	+	(+)	++	++	+	++	Antikörper gegen Hirngewege "
Fall 2	m	53	17	Bro	200mg%	+	++	+	++	++	++	+	++	"
Fall 3	f	61	20	Bro	130mg%	(+)	++	+	++	++	(+)	++	++	"
Fall 4	f	73	6	Bro	n	+	++	+	++	++	(+)	++	++	"
Henson et al. 1965														
Fall 1	f	39	13	Uter	GE	+	++	++	++	++	-	++	++	
Fall 2	f	72	5	Bro	o	-	++	++	++	++	(+)	++	++	
Fall 3	m	63	13	Bro	60mg%	-	++	++	++	++	(+)	++	++	
Fall 4	m	69	8	Bro	Lange	-	++	++	+	++	++	++	++	
Fall 5	m	56	6	Bro	n	-	++	++	+	++	++	++	++	
Henson et al. 1954														
Fall 2	f	59	1	Mam	o	-	++	+	-	+	++	+	-	

m = männlich, f = weiblich, Koll = pathologische Kolloidkurve, Lange = pathologische Lange Kurve, GE = Gesamteiweiß, o = nicht bekannt, n = normal, Bro = Bronchialkarzinom, Mam = Mammakarzinom, Uter = Uteruskarzinom, (+) = gering, + = vorhanden, ++ = intensiv vorhanden

4.5 Grenzgebiete

Petrov (1970) beschreibt unter dem Terminus "Vilyuisk Enzephalitis" eine progressive, letal oder in Residualzuständen ausgehende, geographisch (Yakut Republik, UDSSR) abgrenzbare Form der Enzephalitis bei Erwachsenen, bei denen ein Virus der Meningoenzephalomyokarditis-Gruppe isoliert werden konnte. Als Verlaufsformen werden meningo-enzephalitische, schizophren-demente und amyotroph-lateralsklerotische Krankheitsbilder und deren Kombination angegeben. Die Neuropathologie wird kurz skizziert, Liquor und EEG-Befunde fehlen. Da jedoch keine detaillierten Krankheitsbeschreibungen und Angaben über die Stadien, in denen der Erreger isoliert wurde, vorhanden sind, ist diese Arbeit nur bedingt verwertbar.

Mirskaja (1958) berichtet über Rezidive von chronischer epidemischer Enzephalitis in Rußland. Diese wurden in 17 von 90 Fällen einige Jahre nach einer akuten Phase beobachtet. Er macht cephal Traumen und Infektionen für die Auslösung dieser Rezidive verantwortlich, macht aber keine weiteren Angaben zu diesen Fällen.

Golman (1941) stellte im Bezirk Kujbischew chronische, fortschreitende Formen der Zecken-Enzephalitis fest. Leider erfolgten außer der Angabe zweier Fälle mit je einjährigen Verläufen keine weiteren Angaben.

Domasch et al. (39) beschreiben unter dem Thema Meningoenzephalitis Fälle, bei denen psychische Alterationen, Nystagmus, Dysphasie, Tremor und Dysaesthesien auftraten. Unter Cytosin-Arabinosid Therapie wurden bei einer 45-jährigen Frau (Fall Nr. 3, Tab. 4) progrediente Paraspastik, Ataxie, Hörminderung und Kopfschmerz in Remission gebracht. Außer Erhöhung von Zellzahl, Eiweiß und IgG im Liquor finden sich leider keine weiteren Angaben über diesen vielversprechenden Verlauf.

Shublaize (1981) berichtet von der Isolation eines Herpes simplex Typ 2 Virus bei chronischer Meningoenzephalitis. Außer einer akuten meningoenzephalitischen Symptomatik, kutanen Herpeseruptionen und einem niedrigen Antikörpertiter gegen HSV im Blut erfolgten keine weiteren Angaben. Die Virusisolation selbst aus dem Liquor muß nicht zwingend die Ätiologie dieser Meningoenzephalitis beweisen, wenn man bedenkt, daß Herpesviren auch aus Liquores asymptomatischer Patienten isoliert (s. dazu auch Kap. 3.4, Fall 10 und Kap 4.2.2, Fall 1) worden sind.

Die Arbeit von Tardien und Lapresle 1980 weist bei fehlender Progredienz eine autochtone Herpes-Antikörper-Produktion im Liquor sogar vier Jahre nach akuter Enzephalitis nach. Zwar bestehen bei dieser 62-jährigen Frau beträchtliche Folgeschäden, besonders des limbischen Systems, jedoch war nach initialer postenzephalitischer Rekonvaleszenz keine Progredienz des Zustandsbildes zu beobachten.

Davis and McLaren konnten ebenfalls eine Persistenz dieses Liquorsyndroms beobachten. Nach Rekonvaleszenz einer akuten mit Cytosin-Arabinosid behandelten HSV-Enzephalitis erlitt ein 43-jähriger Mann 54 Tage später ein biotisch und liquor-immunologisch gesichertes Rezidiv, dasselbe Hirnareal betreffend. Die Zellzahl im Liquor war meist normal, Gesamteiweiß und IgG erst nach dem Rezidiv erhöht. Der Antikörpertiter gegen HSV im Liquor war mit 1 : 8192 massiv erhöht.

Es stellt sich die Frage, ob nicht die sehr hoch dosierte Cytosin-Arabinosid-Therapie (1,5 g/die für 10 Tage) - anstelle der allgemein empfohlenen Adenin-Arabinosid-Therapie - mit einer zur vorübergehenden Knochenmarksaplasie führenden Immunsuppression die Persistenz des Virus ermöglicht hat. Der Patient konnte schließlich ohne Therapie genesen.

Postinfektiöse Formen (Koenig et al. 1979) bzw. "Rezidive" (Dix et al. 1983) einer Herpes simplex Enzephalitis werden beschrieben, treten jedoch meist schon nach zwei Monaten auf. Diese uneinheitlichen Befunde Herpes involvierter Enzephalitiden legen den Verdacht nahe, daß hierbei der Wirtsorganismus und nicht das Virus die entscheidende Rolle spielt.

Zusammenfassung

Die chronische Enzephalitis des Kindesalters zeichnet sich in ihrem Vollbild durch die betont enzephalitische Symptomatik d.h. Fieber, Kopfschmerz, Nackensteife, Bewußtseinstörung usw. aus. Es können sich jedoch prodromal lange Zeit Neurasthenie oder auch Neurologien zeigen - insbesondere bei der PRP. Ursächlich sind Masern (SSPE), Röteln (PRP), Herpes Virus und bei humoralen Immundefekten ECHO-Viren verantwortlich. Nur in rund einem Drittel findet sich kein ursächlicher Hinweis.

Die chronische Enzephalitis des Erwachsenenalters zeigt meist einen mehr oder weniger atypischen Verlauf, vor allem initial Abgrenzungsschwierigkeiten von endogenen Psychosen und degenerativen Hirnprozessen bestehen. Nur in 3 von 39 Fällen läßt sich der Verdacht auf virale Genese (ARBO bzw. Herpes-Virus) erhärten.

Speziell bei den chron. progredienten Verlaufsformen fällt auf, daß das afferente Nervensystem nie betroffen ist.

Die Tatsache, daß die hier dargestellten, chronisch rezidivierenden Enzephalitiden stärker entzündlich imponieren, mag an selektiven Problemen der Non-MS-Enzephalitis liegen. Die entzündliche Form der zerebralen Reticuloendotheliose stellt mit Symptomatik und Liquor eine klinisch nicht faßbare Differentialdiagnose zu herdneurologischen Prozessen dar. Bei chronischer Enzephalitis limbischer Prägung muß auch mal an ein begleitendes Karzinom gedacht werden.

6 BIBLIOGRAPHIE

- 1 Abe, T., Nukada, T., Hatanaka, H. et al., Myoclonus in a Case of Suspected Prograssive Rubella Panencephalitis, Arch, Neurol. 40: 98, 1983
- 2 Aquilar, J., Rasmussen, T.: Role of encephalitis in pathogenesis of epilepsy. A. med. Ass. Archs, Neurol., Chicago 2: 663, 1960
- 3 Albrecht, P., Boone, E., Daniel, N., Torrey, F.E., Hicks, J.T.: Raised Cytomegalovirus-Antibody Level in Cerebrospinal Fluid of Schizophrenic Patients The Lancet II, 1980: 769
- 4 Alcock, N.S., Hoffmann, H.L. Recurrent Encephalomyelitis in Childhood, Arch. Dis. Child. 73:40, 1962
- 5 Alford, C.A.,: Rubella. In: J.S. Remington and M.O.Klein, eds.: Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia, W.B. Saunders pp. 71, 1976
- 6 Al-Nakib, W.,J.W. Best and J.E. Banatvala: Rubella specific serum and nasopharyngeal immunoglobulin responses following naturally acquired and vacine induced infection. Prolonged persistence of virus specific IgM. Lancet 1: 182, 1975
- 7 Ayala, M.G.: Syndrom vegetatif: meningo-encephalite hypothalamique strictement limitee. Rev. neurol. 61: 975, 1934
- 8 Bardelas, J.A., Winkelstein, J.A., Seto, D.S.Y., Tsai, T., Rogol, A.D.: Fatal ECHO 24 infection in a patient with hypogammaglobulinemia: Relationship to dermatomyositis-like syndrome, J. Pediatr. 90: 396, 1977

- 9 Bauer, H.J., Aryrakis, A.: Enzephalitische Formen der multi-
plen Sklerose. In: Mertens, H.G., Dommasch, D.:
Encephalitis. Perimed Fachbuch, Erlangen 1982
- 10 Bensch, J.: Congenital immunological defect with early pro-
gressive brain disorder. Lecet I: 1070, 1971
- 11 Bignami, A.: La microgliomatose cerebrale. Lav. neuro-
psichiat. 29: 3, 1961
- 12 Bodechtel, G. und Schrader, A.: Syphilitische Erkrankungen
des Nervensystems. Bodechtel, G. (Hrsg.). In: Differential-
diagnose neurologische Krankheitsbilder, 3. Aufl., Georg
Thieme Verlag Stuttgart, p. 339, 1974
- 13 Bodensteiner, J.B., Morris, H.H., Howell, J.T., Sochet,
S.S.: Chronic ECHO type 5 virus meningoencephalitis in X-
linked hypogammaglobulinemia: Treatment with immune plasma
Neurology 29: 815, 1979
- 14 Bogaert, L.V., Maere, M.: Etudes anatomo-cliniques des syn-
dromes hypercinetiques complexes. Mschr. Psychiat. Neurol.
109: 1, 1944
- 15 Bornstein, B., Ser, I.: Epileptiforme Anfälle bei Herpes
simplex recidivans. Confinia neurologica 14: 1, 1954
- 16 Boudouresques, J., Toga, M., Khali, R., Vigouroux, R.A.,
Gosset A., Gastaut, J.L.: Encephalite chronique. Predomi-
nance des lésions sur les noyaux striés et le tronc cere-
bral.-Etude anatomo-clinique. Revue neurologique 121: 336,
1969
- 17 Boue, A., Nicolas, A., Montagnon, B.: Reinfection with
Rubella in Pregnant Women. The Lancet 1: 1251, 1968

- 18 Brain, R. and Henson, Neurological syndromes associated with carcinoma. *Lancet* II, 971, 1958
- 19 Brody, M.: Neurologic complications following the administration of pertussis vaccine. *Brooklyn Hosp.J.* 5:107, 1947
- 20 Brouwer, R.: Examen clinico-anatomique de l'encephalite chronique de l'hypothalamus et du territoire avoisinant. *Proc. Kon. Ned. Akad. Wet.* 50: 712, 1947
- 21 Brucher, J.M., Matthiys, F.: A case of granulomatous reticulohistiocytic encephalitis. In: Van Bogaert, R., Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A., eds: *Encephalitides*, Elsevier Publishing Company Amsterdam, pp. 148, 1961
- 22 Buimovici-Klein, E., T. Vesikari, C.F. Santangeolo and L.Z. Cooper: Study of the lymphocyte in vitro response to rubella antigen and phytohemagglutinin by whole blood method. *Arch. Virol.* 52: 323, 1976
- 23 Buimovici-Klein, E., Weiss, K.E., Cooper, L.Z.: Interferon Production in Lymphocyte Cultures after Rubella Infection in Humans. *J. Infect. Dis.* 135: 380, 1977
- 24 Bullok, F.N. Clancey, I.W. and Fleischhacker, H.N.: Studies in schizophrenia. *J. ment. Sci.* 97: 197, 1951
- 25 Butler, N.R., J.A. Dudgeon, K.Hayes, C.S. Peckham and K. Wybar: Persistence of rubella antibody with and without embryopathy. A follow-up study of children exposed to maternal rubella. *Brit. med. J.* 2: 1027, 1965
- 26 Cervos-Navarro, J.: Hübener, G., Puchstein, G., Stämmler, A.: Die Pathomorphologie der reticulohistiocytären granulomtösen Encephalitis. *Frankf. Z. Path.* 70: 458, 1960

- 27 Choutet, P., Binet, C., Goudeau, A., Perrotin, D., Ginies, G., Lamisse, F.: Bone-marrow aplasia and primary rubella infection. *Lancet* II: 966, 1979
- 28 Cleobury, J.F., Skinner, G.R.B., Thouless, M.E., Wildy, P.: Association between Psychopathic Disorder and Serum Antibody to Herpes Simplex Virus (Type 1) *Brit. Med. J.* 20: 438, 1971
- 29 Corsellis, J., Brierley, J., Hierons, R. and Nevin, S.: Subacute encephalitis of later adult life, mainly, affecting the limbic areas. *Brain* 83: 357, 1960
- 30 Corsellis, J., Goldberg, G., Norton, A.: "Limbic encephalitis" and its association with carcinoma. *Brain* 91: 481, 1968
- 31 Cobb, W.A. and J.A. Morgan-Hughes: Non-fatal subacute sclerosing leucoencephalitis, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 31: 115, 1968
- 32 Cremer, N.E., L.S. Oshiro, M.L. Weil, E.H. Lennette, H. Jtabashi and L. Carney: Isolation of rubella virus from brain in chronic progressive panencephalitis. *J. gen. Virol.* 29: 143, 1975
- 33 Croft, P.B., Henson, R.A., Urich, H. and Wilkonson, P.C.: Sensory neuropathy with Bronchial carcinoma: *Brain* 88: 501, 1967
- 34 Crow, T.J., Johnstone, E.C., Owens, D.G.C., et al: Characteristics of patients with schizophrenia or neurological disorder and virus-like agent. In: *Cerebrospinal fluid. The Lancet*, April 21, 1979: 842

- 35 Davis, L. and Mc Laren, L.: Relapsing herps simplex encephalitis following antiviral therapy. *Ann Neurol.* 13: 192, 1983
- 35 Dayan, A.D.: Chronic encephalitis in children with severe immuno-deficiency. *Acta neuropath. (Berl)* 19: 234, 1971
- 36 Dayras, J.C., Lyon, G., Pousert, G., Allmon, M.C., L'encephalite chronique progressive de la rubeole. A propos d'une observation. *Sem. Hop. Paris* 56: 1703, 1980
- 37 Dix, R., Baringer, J., Panitch, H., Rosenberg, S., Hagedorn, J., Whaley, J.: Recurrent Herpes simplex encephalitis: recovery of virus after Ara-A treatment. *Ann. Neurol.* 13: 196, 1983
- 38 Donner, M., O. Walimo, J. Porras, H. Forsius and A.L. Saukkonen: Subacute sclerosing panencephalitis as a cause of chronic dementia and relapsing brain disorder. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 35: 180, 1972
- 39 Dommasch, D., Bogdahn, Reuther, P.: Chronische Meningoenzephalitiden. In: Mertens, H.G., Dommasch, D.: Encephalitis. *Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen* 1982
- 40 Durston, J.H.J., Milnes, J.N: Relapsing Encephalomyelitis. *Brain* 93: 715, 1970
- 41 Dyken PR, Swift, A., DuRant R.H.: Long-term follow-up of patients with subacute sclerosing panencephalitis treated with inosiplex. *Ann Neurol* 11: 359, 1982
- 42 Fisman, M.: The Brain stem in Psychosis. *Brit. J. Psychiat.* 126: 414, 1975

- 43 Forno, L.S.: Chronical atypical encephalitis. VI Congress og Neuropathology: 1156, 1970
- 44 Forrest, D.M., Menser, M.A.: Congenital rubella in scholl-children and adolescents. Arch. Dis. Child. 45: 63, 1970
- 45 Freeman, J.M.: The clinicaal spectrum and early diagnosis of Dawson's encephalitis. J. Peadiatr. 75: 590, 1969
- 46 Fuccillo, D.A., R.W. Steele, S.A. Hensen, M.M. Vincent, J.B. Hardy and J.A. Bellanti: Impaired cellular immunity to rubella virus in congenital rebella. Infect. Immun. 9: 81, 1974
- 47 Gagel, O.: Eine Granulationsgeschwulst im Gebiet des Hypothalamus. Z. ges. Neurol. Psychiat. 172: 710, 1941
- 48 Gall jr. J.C., Hayles, A., Siekert, H., Keith, H.: Multiple sklerosis in children. A clinical study of 40 cases with onset in childhood. Pediatrics 21: 703, 1958
- 49 Gaupp, R.: Ein weiterer Beitrag zur pathologischen Anatomie des Diabetes insipidus. Z. ges. Psychiat. 177: 50, 1944
- 50 Gol'man, S.V.: Chronisch fortschreitende Formen der Zecken-Enzephalo-Myelitis. Nevropat.i.t.d. 10, Nr. 4, 36, 1941
- 51 Greenfield, J.: Subacute spino-cerebellar degeneration occurring in elderly patients. Brain 57: 161, 1934
- 52 Grisold, W., Jellinger, K., Eibl, M., Harasek, G.: Chronic encephalitis in X-linked agammaglobulinemia. Acta Neuro-pathol. Suppl. VII: 152, 1981
- 53 Gutewa, J., Osetowska, E.: A chronic form of subacute sclerosing encephalitis. In: Van Bogaert, R., Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A., eds: Encephalitides, Elsevier Publishing Company Amsterdam 1961, 386

- 54 Halonen, P.E., Rimon, R., Katve Arohonka, Jäntti, V.: Anti-body levels to herpes simplex in psychiatric patients. Brit. J. Psychiat. 125: 461, 1974
- 55 Hanissian, A.S., Jabbour, J.T., de Lamerens, S., Garcia, J.H. Horta-Barbosa, L.: Subacute encephalitis and hypogammaglobulinemia. Amer J Dis Child 123: 151, 1972
- 56 Hartog, J.C. den, Guazzi, G.C., Nunes Vicente, A.: Reticulo-endotheliose cerebrale primitive et granulome infundibulo-tuberien. Revue neurologique 102: 20, 1960
- 57 Henson, R.A., Hoffmann, H.L., Urich, H.: Encephalesmyelitis with carcinoma. Brain 88: 449, 1965
- 58 Hielscher, H., Lehmann, H.J.: Morbus Behcet. In: Mertens, H.G., Dommasch, D.: Encephalitis. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, Erlangen 1982
- 59 Himmelhoch, J., Pincus, J., Tucker, G., Detre, T.: Subacute encephalitis: Behavioural and neurological aspects. Brit. J. Psychiat. 116: 531, 1970
- 60 Horstmann, D.M., H. Liebhaber, G.L. Le Bouvier, D.A. Rosenberg and S.D. Halstead: Rubella: Reinfection of vaccinated and naturally immune persons exposed in an epidemic. New Engl. J. Med. 283: 771, 1970
- 61 Horstmann, D.M.: Rubella. In: A.S. Evans, ed.: Viral infections of Humans. New York, Plenum Medical Book Co. pp. 449, 1976
- 62 Huber, G.: Zur klinischen Diagnose sporadischer Enzephalitiden. Der Nervenarzt 32: 491, 1961

- 63 Huber, G.: Schizophrene Katatonie und atypische Encephalitis. Zbl. ges. Neurol. Psychiat. 130: 191, 1954
- 64 Hunter, R., Jones, M., Cooper, F.: Modified lumbar air encephalography in the investigation of long-stay psychiatric patients. J. neurol. Sci. 6: 593, 1968
- 65 Hunter, R., Jones, M., Malleson, A.: Abnormal cerebrospinal fluid total protein and gammaglobulin levels in 256 patients admitted to a psychiatric unit. J. neurol. Sci. 9: 11, 1969
- 66 Itzuka, Reiji: Ober Hirnstammencephalitis mit eigenartigem chronischen klinischen Verlauf. Acta Neuropathologica 4: 1, 1964
- 67 Ishino, H.: Acute diffuse lymphocytic meningoencephalitis and chronic nodular polioencephalitis of adults. In: Vinken, Handbook of clinical neurology
- 68 Jacob, H.: Rheumatic encephalitis and encephalopathy. In: Van Bogaert, L., Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A., eds: Encephalitides, Elsevier publishing company Amsterdam, 1961, 305
- 69 Jellinger, K., Seitelberger, F.: Pseudosystematische Läsionen bei "atypischen Enzephalitiden". Acta neuropath. 8: 185, 1967
- 70 Kafka, V. und Samson, K.: Die Eiweißrelation des Liquor cerebrospinalis. Z. gesam. Neurol. Psychiat. 115: 85, 1928
- 71 Kennedy, C.: A ten-year experience with subacute sclerosing panencephalitis. Neurology (Minneap.) 18: 58, 1968
- 72 Kenrick, K.G., Slinn, R.F., Dorman, D.C., Menser, M.A.: Immunglobulins and rubella-virus antibodies in adults with congenital rubella. The Lancet 1: 548, 1968

- 73 Kerstin, G.: Beitrag zur Frage der Panencephalitis
Deutsch. Z. Nervenhlk. 168: 464, 1952
- 74 Koenig, H., Rabinowitz, S., Day, E. and Miller, V.: Post-infectious encephalomyelitis after successful treatment of herpes simplex encephalitis with Adenin-Arabinoside, N. Engl. J. Med. 300: 1089, 1979
- 75 Krücke, W.: Über eine besondere Form der spontanen Encephalitis. Der Nervenarzt 28: 19, 1957
- 76 Krücke, W.: Chronic sclerosing "leucoencephalitis and polyneuritis with intranuclear inclusion bodies". In: Van Bogaert, L. Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A., eds: Encephalitides, Elsevier Publishing Company Amsterdam 1961, 560
- 77 Kucsco, L.: Tumorähnliche Granulome des Gehirns. Proc. of the 1st Int. Congress of Neuropath. London Part II, Session 10: 355, 1955
- 78 Kucsco, F., Seitelberger, F.: Das Granuloma infiltrans des Zwischenhirns und der Neurohypophyse. Wien. Z.f. Nervenheilk. 8: 187, 1954
- 79 Kurtzke, J.F.: Inclusion body encephalitis, a nonfatal case. Neurology. 6: 371, 1956.
- 80 Landau, W.M. and S.A. Luse: Relapsing inclusion encephalitis (Dawson type) of eight years' duration. Neurology (Minneap.) 8: 669, 1958
- 81 Laterre, C.E., Crabbe, J., Durnez, W., Brucher, J.M.: Cachexie diabete insipide masque par adipsie, hypogonadise et alteration du champs visuel. Rev. neurol. 121: 31, 1969

- 82 Lebasacle, .: Leucoencephalite sclerosante subaigue d'evolution prolongee. Sem. Hop. Paris: 37: 1341, 1961
- 83 Lebon, P., Lyon, G., Non-congenital rubella encephalitis. Lancet 2: 468, 1974
- 84 Legg, N.J.: Virus antibodies in subacute panencephalitis: a study of 22 patients. Brit. med. 3: 350, 1967
- 85 Liwnicz, B.H., Markonkovich, V.A.: Chronic polioencephalitis with cerebral atrophy in infantile X-linked hypogammaglobulinemia. J. of Neurol. Neurosurg. and Psychiatry 42: 357, 1979
- 86 Lüers, T.: Chronische Enzephalitis mit eigenartigem Abbau der Persönlichkeit. Der Nervenarzt 18: 87, 1947
- 87 Lycke, E.: Norby, R., Roos, B.E.: A serological study on mentally ill patients. Brit. J. Psychiat. 124: 273, 1974
- 88 Lyon, G., Griscelli, C., Fernandez-Alvarez, E., et al.: Chronic progressive encephalitis in children with X-linked hypogammaglobulinemia. Neuropädiatrie 11: 57, 1980
- 89 MacCallum, R.O.: Observations on the feeding of attenuated live polioviruses (Sabin) to children with hypogammaglobulinemia. Proceedings of the european association against poliomyelitis and allied diseases. 9th symposium 1962, Brussels, Association Europeenne contre le Poliomyelite, 1963, 226-228, 240-244
- 90 Malamud, N., Haymaker, W., Pinkerton, H.: Inclusion encephalitis with a clinicopathologic report of three cases. Am J. Path. 26: 133, 1950
- 91 McMenemey, W.H. and Lawrence, B.J.: Encephalomyelopathy in Behcet disease. Lancet II : 353, 1957

- 92 Mease, P.J., Ochs, H.D., Wedgwood, R.J.: Successful treatment of echovirus meningoencephalitis and myositis-fasciitis with intravenous immune globulin therapy in a patient with X-linked agammaglobulinemia. *N. Engl. J. Med.* 21: 1278, 1981
- 93 Medical Research Council Working Party: Hypogammaglobulinemia in the united kingdom. *The Lancet* 1: 163, 1969
- 94 Medici, M.A., Kagan, B.M., Gatti, R.A.: Chronic progressive panencephalitis in hypogammaglobulinemia. *J. Pediatr.* 93: 73, 1978
- 95 Menser, M.A., L. Dods and J.D. Harley: A twenty-five year follow-up of congenital rubella. *Lancet* 2: 1347, 1967
- 96 Miller, H.G. and Stanton, J.B.: Neurological sequelae of prophylactic inoculation. *Quart. J.Med.* 23: 1, 1954
- 97 Tardieu, M. and Lapresle, J.: Persistence d'une atteinte inflammatoire herpétique du système nerveux central, quatre ans après une encéphalite aigue. *Rev. Neurol.* 136: 67, 1980
- 98 Mirskala, M.M.: Recurrences of chronic epidemic encephalitis connected with the effects of somatic and psychotic factors (Russian text). *Z. Nevropat. Psihiat.* 58/3: 274, 1958
- 99 Müller, D.: Die intrazerebrale Form der Lipoidgranulomatose. *Fortschr. Neurol. Psychiat.* 31: 225, 1963
- 100 Murphy, J.V., Yunis, E.J: Encephalopathy following measles infection in children with chronic illness. *J. Pediatr.* 88: 937, 1976
- 101 Nagashima, T., Yamada, K., Tsubaki, T., Morimatsu, Y., Nagashima, K.: Chronic recurrent demyelinating encephalomyelitis associated with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Acta Neuropathol* 59: 25, 1983

- 102 Noran, H.H., Baker, A.B.: Sequels of equine encephalomyelitis. Arch. Neurol. Psychiat. 49: 398, 1943
- 103 Ogawa, M., Okubo, H., Tsuji, Y., et al: Chronic progressive encephalitis occurring 13 years after russian spring-summer-encephalitis. J. of the Neurological Sciences 19: 363, 1973
- 104 Orthner, H.: Pathologische Anatomie und Physiologie der hypophysär-hypothalamischen Krankheiten. Hdb. spez. path. Anat. Bd. XIII/5: 543, 1955
- 105 Peters, G.: Subacute sclerosing leucoencephalitis (van Bogaert). In: van Bogaert, L., Radermecker, J., Hozay, J., Lowenthal, A., eds: Encephalitides, elsevier publishing Company Amsterdam, 1961, 405
- 106 Petrov, P.A.: V. Vilyuisk encephalitis in the yakut republic (U.S.S.R.). The American Journal of tropical medicine and hygiene 19: 146, 1970
- 107 Pette, H. Kalm, K.: Die entzündlichen Erkrankungen des Gehirns und seiner Häute. Hdb. inn. Med. Bd. V/3: 106, 1953
- 108 Pilleri, G., Pietrini, V., Tagliavini, F., Trabattoni, G., Lechi, A.: "Thalamic" dementia in herpes encephalitis: clinico-pathological report. Acta Neuropathol (Berl) Suppl. VII: 156, 1981
- 109 Plotkin, S.A., Cochran, W., Lindquist, J., Cochran, G., Schaffer, D., Scheie, H., Furukawa, T.: Congenital rubella syndrome in late infancy. JAMA 200: 435, 1967
- 110 Price, D.L.: Fam. lymphohistiocytosis of NS. Arch. Neurol. 24: 270, 1971

- 111 Price, D.L., Woolsey, J.E., Rosman N.P., et al.: Familial lymphohistiocytosis of the nervous system. Arch. Neurol. 24: 270, 1971
- 112 Quandt, J.: Beitrag zu den primären Retikuloendotheliosen des Gehirns und zu ihren Beziehungen zum Hypothalamus. Dtsch. Z. Nervenheilk. 167: 102, 1971
- 113 Rasmussen, T.: Further observations on the syndrome of chronic encephalitis and epilepsy. Appl. Neuropsychol. 41: 1, 1978
- 114 Rasmussen, T., McCann, W.: Clinical studies of patients with focal epilepsy due to "Chronic Encephalitis". Trans. Am. Neurol. Ass. 93: 89, 1968
- 115 Rasmussen, T., Olszewski, J., Lloyd-Smith, D.: Focal seizures due to chronic localized encephalitis. Neurology, Minneap. 8: 435, 1968
- 116 Rausen, A.R., Richter, P., Tallal, L., Cooper, Z.: Hematologic effects of intrauterine rubella. JAMA 199: 111, 1967
- 117 Rawls, W.E., Tomkins, W.A., Melnick, J.L.: The association of herpesvirus type 2 and carcinoma of the uterine cervix. Amer. J. Epidemiol. 89: 547, 1969
- 118 Resnick, J.S., W.K. Engel and J.L. Sever: Subacute sclerosing panencephalitis, spontaneous improvement in a patient with measles antibody in blood and spinal fluid. New Engl. J. Med. 279: 126, 1968
- 119 Risk, W.S., Haddad, F.S.: The variable natural history of subacute sclerosing panencephalitis. A study of 118 cases from the Middle East. Arch. Neurol. 36: 610, 1979

- 120 Rosanoff, W.R.: A clinico-pathological report on unusual cases of Chronic Encephalitis. *J. of Neurology, Neurosurg. and Psychiat.* 10: 61, 1947
- 121 Rosen, F.S., Immunodeficiency diseases. In: William, Wilkens (Hrsg.), *Textbook of immunology*, Baltimore 1979, 271
- 122 Scheidegger, S.: Chronische Verlaufsform der Poliomyelitis. *Archiv für Psychiatrie und Zeitschrift f.d. ges. Neurologie* 206: 180, 1964
- 123 Schuller, E., Delasnerie, N., Allinquant, B., Lebon, A.: Intrathecal rubella and RNA antibody synthesis in MS and PRP. *Biomedicine* 27: 139, 1977
- 124 Sell, K.W., Ahmen, A., Bailey, D.W., Bethesda, M.D., Attempts to remove a inhibitor of cellular immunity found in plasma and spinal fluids in patients with SSPE. *Arch. Neurol.* 32: 502, 1975
- 125 Shearer, M.L., Finch, S.M.: Periodic organic psychosis associated with recurrent herpes simplex. *N. Engl. J. Med.* 271: 494, 1964
- 126 Shubladze, A.K., Posevaya, T.A., Vanag, K.A., et al.: Isolation of herpes simplex in chronic meningoencephalitis. *Voprosy Virusologii* 1: 75, 1981
- 127 Siemens, H., Siegert, M., Hanefeld, F.: Occurrence of oligoclonal gammaglobulin in the CSF of children with prolonged and chronic CNS-infection. *Acta Paediatr Scand* 70: 91, 1981
- 128 Simons, M.J. and I. Jack: Lymphocyte viraemia in congenital rubella. *Lancet* 2 (1968) 953-954.

- 129 Sluga, E., Budka, H., Pichler, E.: Slow-virus "Encephalitis" nach Masern bei zytostatisch behandelte Leukämie im Kindesalter. Wien Klin. Wschr. 87: 248, 1975
- 130 Spalke, G. and C. Eschenbach: Infantile cortical measles inclusion body encephalitis diwing combined treatment of acute lymphoblastik leukemia. J. Neurol. 220: 269, 1979
- 131 Stammler, A.: Die Pilzkrankheiten des Nervensystems. Klinik und Therapie der Pilzkrankheiten, Stuttgart 1961 (G. Thieme)
- 132 Stammler, A., Cervos-Navarro, J.C.: Die reticulohistiocytaire granulomatöse Enzephalitis. Fortschr. Neurol. Psychiat. 33: 1, 1965
- 133 Steele, R.W., S.A. Hensen, M.M. Vincent, D.A. Fuccillo and J.A. Bellanti: Development of specific cellular and humoral immune responses in children immunized with live rubella vaccine. J. infect. Dis. 130: 449, 1974
- 134 Ter Meulen, V.: Slow-Virus Infektionen: Das Konzept chronischer Erkrankungen. Mschr. Kinderheilk. 128: 231, 1980
- 135 Ter Meulen, V., Hall, W.W.: Slow-virus infections of the nervous system: Virological, immunological and pathogenic considerations. J. gen. Virol. 41: 1, 1978
- 136 Torrey, Fuller, E., Peterson, M.R.: Schizophrenia and the limbic systems. The Lancet, October 19, 1974: 942
- 137 Torrey, E.F., Peterson, M.R.: The viral hypothesis of schizophrenia. Schizophrenia Bulletin 2: 136, 1976

- 138 Torrey, E.F., Peterson, M.R., Brannon, W.L., et al.: Immunoglobulins and viral antibodies in psychiatric patients. Brit. J. Psychiat. 132: 342, 1978
- 139 Townsend, J.J., J.R. Baringer, J.S. Wolinsky, N. Malamud, J.P. Mednick, H.S. Panitch, R.A.T. Scott, L.S. Oshiro and N. E. Cremer: Progressive rubella panencephalitis: Late onset after congenital rubella. New Engl. J. Med. 292: 990, 1975
- 140 Townsend, J.J., J.S. Wolinsky and J.R. Baringer: The neuropathology of progressive rubella panencephalitis of late onset. Brain 99: 81, 1976
- 141 Tsubaki, T., Horikawa, Y., Iwata, I., Amaya, N.: Clinical and immunologic studies on multiple sclerosis. Neurology 26: 35, 1976
- 142 Tyrrell, D.A.J., Parry, R.P., Crow, T.J., Johnstone, E., Ferrier, I.N.: Possible virus in schizophrenia and some neurological disorders. The Lancet, April 21, 1979: 839
- 143 Ueno, T., Takahata, N.: Chronic brainstem encephalitis with mental symptoms and ataxia. J. of Neurology, Neurosurg. and Psychiat. 41: 516, 1978
- 144 Webster, A.D.B., Triapp, J.H., Hayward, A.R., Dayan, A.D., Doshi, R., Macintyre, E.H., Tyrell, D.A.J.: Echovirus encephalitis and myositis in primary immunoglobulin deficiency. Arch. Dis. Child 53: 33, 1978
- 145 Weil, M.L., H.H. Itabashi, N.E. Cremer, L.S. Oshiro, E. H. Lennette and L. Carney: Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus simulating subacute sclerosing panencephalitis. New Engl. J. Med. 292: 994, 1975

- 146 Weil, M.L., H.H. Itabashi, M. Rola-Pleszczynski, J.A. Bellanti and N.E. Cremer: Chronic progressive panencephalitis due to rubella virus. Arch. Neurol. (Chic.) 32: 501, 1975
- 147 Weil, M.L., L. Perrin, E. Bulmovici-Klein, M. Oldstone, and L.Z. Cooper: Immunological abnormalities associated with chronic progressive panencephalitis due to congenital infection with rubella virus. Clin. Res. 24: 185 A, 1976
- 148 Weinberger, D.R., Fuller Torrey, E., Neophytides, A.N., Wyatt, R.J.: Structural abnormalities in the cerebral cortex of chronic schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry 36: 935, 1979
- 149 Weiner, L.S., Howell, J.T., Langfort, M.P., et al.: Effect of specific antibodies on chronic echovirus type 5 encephalitis in a patient with hypogammaglobulinemia. J. Infect. Dis. 140: 858, 1979
- 150 Whisnant, J.K., Treadwell, E.L., Mohanakumar, T., Wilfert, C.M., Buckley, R.H.: Prolonged CNS viral infection with Echo 30 in an agammaglobulinemic child with intact cell-mediated immunity. Pediatr. Res. 9: 336, 1975
- 151 White, H.H., Kepes, J.H., Kirkpatrick, C.H., Schimke, N.R.: Subacute encephalitis and congenital hypogammaglobulinemia. Arch. Neurol. 26: 359, 1972
- 152 Wilfert, C.M., Buckley, R.H., Mohankumar, T. et al.: Persistent and fatal central-nervous-system echovirus infections in patients with agammaglobulinemia. N. Engl. J. Med. 296: 1485, 1977
- 153 Wilke, G.: Über primäre Retikulosen des Gehirns. Dtsch. Z. Nervenheilk. 164: 332, 1950

- 154 Wilke, G.: Die granulomatöse Enzephalitis mit Bezug auf bekannte und unbekannte Ätiologie. *Nervenarzt* 27: 244, 1956
- 155 Wolinsky, J.S., B.O. Berg and C.J. Maitland: Progressive rubella panencephalitis. *Arch. Neurol. (Chic.)* 33: 722, 1976
- 156 Wolinsky, J.S.: Progressive rubella panencephalitis. In: Vinken, P.J., Bruyn, G.W. (Hrsg.): *Handbook of clinical neurology* Vol. 34, pp 331, North Holland Publishing Cooperation, Amsterdam 1978
- 157 Wolinsky, J.S., Dau, P.C., Bulmovici-Klein, E., Mendick, J., Berg, B.O., Lang, P.B. and Coopers, L.Z.: Progressive rubella panencephalitis: immunovirological studies and results of isoprinosine therapy. *Clin. exp. Immunol.* 35: 397, 1979
- 158 Wünscher, W., Berthold, H., Möbius, G.: Über die reticulohistocytäre, granulomatöse Enzephalitis. *Psychiat. Neurol. med. Psychol. (Leipzig)* 11: 277, 1962
- 159 Wyatt, H.V.: Poliomyelitis in Hypogammaglobulinemics. *J. Infect. Dis.* 128: 802, 1973
- 160 Yahr, M.D., Lobo-Antunes, J.: Relapsing encephalomyelitis following the use of influenza vaccine. *Arch. neurol.* 27: 182, 1972
- 161 Zeman, W.: Subacute sclerosing panencephalitis and paramyxovirus infections. In: Vinken, P.J. and Bryn *Handbook of clinical neurology*, Elsevier Publishing Company Amsterdam 1978, Band 34, 343
- 162 Ziegler, J.B., Penny, R.: Fatal Echo 30 Virus Infection and Amyloidosis in X-linked hypogammaglobulinemia. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 3: 347, 1975

- 163 Ziring, P.R., G. Gallo, M. Finegold, E. Buimovici-Klein and P. Ogra: Chronic lymphocytic thyroiditis: Identification of rubella virus antigen in the thyroid of a child with congenital rubella. J. Pediat. 90: 419, 1977

Kurzlebenslauf

Personalien:

- Jürgen Stumpf
- geb. 18.06.1959 in Hörbranz/Österr.
- ledig
- deutsche Staatsangehörigkeit

Eltern:

- Gottfried Stumpf
Spengler-, Installateurmeister
und Dipl.-Ing. (FH)
- Ehefrau Christa

Schulausbildung:

- 1965 - 1969 Katholische Volksschule
Bad Neustadt/Saale
- 1969 - 1972 Neusprachliches Gymnasium
Bad Neustadt/Saale
- 1972 - 1978 Wittelsbacher-Gymnasium
München

Studium

- 1978 Studium der Humanmedizin an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
- 1984 Approbation als Arzt

